

**Specification**

Substituted quinazoline or pyridopyrimidine derivative.

**The Field of Technology**

This invention relates to the following, namely, substituted quinazoline or pyridopyrimidine derivative.

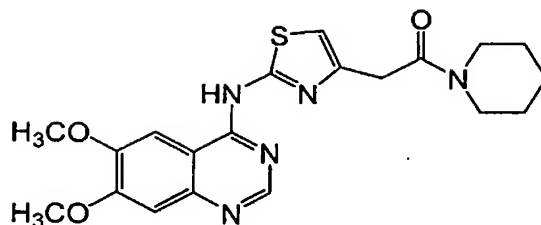
**Background Technique**

Glucokinase (GK)-(ATP: D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1) is one of four kinds of hexokinases of mammals (hexokinase IV). Hexokinase is the enzyme of the first step of the glycolytic pathway, and catalyses reaction of glucose to glucose 6 phosphate.

Expression of glucokinase is localized mainly in liver and pancreatic  $\beta$  cell, and by controlling rate-limiting step of glucose metabolism in these cells, glucokinase performs an important role in glucose metabolism of whole body. The 15 amino acids at the N end of glucokinases of liver and pancreatic  $\beta$  cell have a different sequence, due to a difference of splicing. However, enzyme characteristic is same.  $K_m$  with respect to glucose of glucokinase is near to the physiological blood glucose level of 8 mM, whereas the enzyme activity of the other three hexokinases excluding glucokinase (I, II, III) is saturated with glucose concentration 1 mM or less.

Accordingly glucokinase causes facilitation of intracellular glucose metabolism by responding to blood glucose change of postprandial blood glucose rise (10-15 mM) from normal blood sugar level (5 mM).

As compound with structure related to compound in accordance with this invention, compound represented by formula (A)

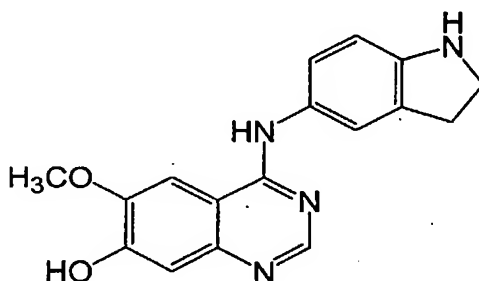


(A)

is described (cf; for example Tokyuhō 2004-501914).

However, the compound represented by the aforesaid formulae (A) has methoxy group in around 7 of quinazoline skeleton, and in contrast to this, the compound in accordance with this invention differs in having hydrogen atom or fluorine atom at that point. Moreover, there is not concrete description of compound where there is hydrogen or fluorine atom at 7 position of quinazoline skeleton.

Moreover, as compound reported as targeting diabetes mellitus disease and having quinazoline skeleton, for example, the compound represented by formula (B)



(B)

is described (cf. for example Tokuhyo 2002-536414). The compound represented by the aforesaid formula (B) has quinazoline skeleton, and has methoxy group at 6-position of quinazoline ring, in common with compound in accordance with this invention. However, compound represented by formula (B) has hydroxy group at 7 position of quinazoline ring, and group bonded to the amino group bonded to 4 position of quinazoline ring, which is different in compound in accordance with this invention.

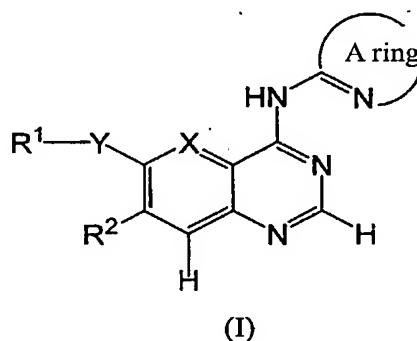
**Disclosure of the Invention**

This invention has the object of putting forward novel substance having glucokinase activation action.

These inventors discovered that specific substituted quinazoline or pyridopyrimidine derivative had glucokinase activation action. This invention was completed as a result of this discovery.

In other words, this invention puts forward compound in accordance with following (a)-(i) or pharmacologically acceptable salts thereof in order to achieve the aforesaid object.

(a). A compound represented by formula (I) or the pharmacologically acceptable salts thereof



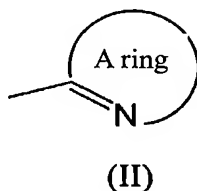
[wherein, X denotes a nitrogen atom or CH, Y denotes an oxygen atom or sulfur atom, and R<sup>1</sup> denotes an atom or a group arbitrarily selected from the following (1), (2), (3), (4), (5) and (6) (wherein, when R<sup>1</sup> is the following (1) to (5), is, and R<sup>1</sup> may contain the same or different 1-3 groups selected from the substituent group α),

- (1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising a nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),
- (2) aryl group,
- (3) straight or branched chain lower alkyl group,
- (4) 3-7C cycloalkyl group (one of carbon atom constituting the said group (except carbon atom bonding to Y) may be substituted by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or carbonyl oxy group),
- (5) straight or branched chain lower alkenyl group,

(6) hydrogen atom

R<sup>2</sup> denotes a hydrogen atom or fluorine atom,

A ring is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group represented by formula (II)



(the said heteroaryl group may contain one (sic, it must be one or more or one to some specific number) the same or different substituents selected from substituent group  $\beta$ ).

Substituent group  $\alpha$ : lower alkyl group (the said lower alkyl group may be substituted 1-3 by halogen atom), 3-7C cycloalkyl group, lower alkoxy group, hydroxy group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), alkanoyl group, halogen atom, oxo group, lower alkyl sulphonyl group, lower alkyl sulfonyl amino group, mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, mono- or di-lower alkylcarbamoyl alkyl group, mono- or di-lower alkyl sulphamoyl group, amino group, mono- or di-lower alkylamino group, cyano group, and 5-6 membered heteroaryl group which may contain 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring.

Substituent group  $\beta$ : lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, trifluoromethyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be further substituted by lower alkyl group), amino alkyl group (amino group in said amino alkyl group may be further substituted by lower alkyl group), alkanoyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group and cyano group.

(b). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (a), wherein R<sup>1</sup> is a group arbitrarily selected from the following (1), (2), (3) and (4) (wherein the said R<sup>1</sup> may contain the same or different 1-3 groups selected from the aforesaid substituent group  $\alpha$ ).

(1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (the said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),

(2) aryl group,



(3) straight or branched chain lower alkyl group,  
(4) 1 or 2 of 3-7C cycloalkyl group (carbon atom constituting the said group (except carbon atom bonding to Y) may be substituted by oxygen atom, nitrogen, N-alkanoyl group or carbonyl oxy group, and moreover, 1 or 2 double bonds may be contain in ring).

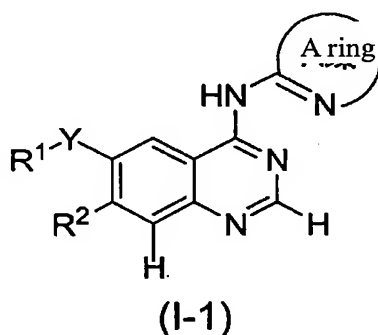
(c). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (a), wherein  $R^1$  is a group arbitrarily selected from the following (1) and (2) (wherein the said  $R^1$  may contain the same or different 1-3 groups selected from the aforesaid substituent group  $\alpha$ ),.

(1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (the said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),

(2) aryl group.

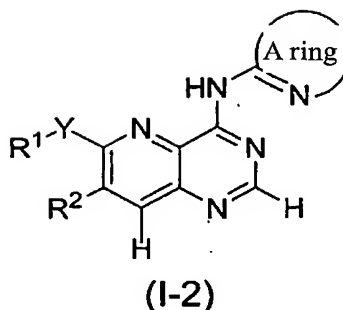
(d). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (c), wherein A ring is a thiazolo [5,4-b] pyridinyl group, pyrazinyl group, thiadiazolyl group or pyrazolyl group which may contain the same or different 1-3 substituents selected from the substituent group  $\beta$ .

(e). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with either of (c) or (d), wherein formula (I) is formula (I-1)



(wherein each symbol is the same as above).

(f). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with either of (c) or (d), wherein formula (I) is formula (I-2)



(wherein each symbol is the same as above).

(g). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (e), wherein Y is an oxygen atom.

(h). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (f), wherein Y is a sulfur atom,.

(i). A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with (a), wherein the compound represented by formula (I) is

[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,

(6-phenoxy quinazolin-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine,

[6-(4H-[1,2,4]), triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

(6-phenoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(2-fluoro-phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-(3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine),

[6-[pyrimidin-2-yl sulphanyl]-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo .[4,5-b] pyrazin-2-

yl-amine,

Benzthiazol-2-yl-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methyl-pyrazin-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyridin-2-yl-amine,  
(5-chloro-thiazol-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-pyridin-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(2-hydroxy-(1S)-methyl-ethoxy-quinazolin-4-yl)]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-cyclopentyl oxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-isoxazol-3-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-amine,

[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-amine,

[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

(6-phenoxy-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

Thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-amine,

(6-methoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine,

(6-hydroxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(ethyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methoxymethyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1-ethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1,5-dimethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(4-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methylpyridin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-fluoropyridin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
(6-(3-fluoro-benzonitrile-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl)-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-

1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-chloro-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-cyano-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-amide-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-(1H-benzimidazol-2-yl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
6-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl) sulphanyl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
N-pyrazin-2-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
N-isoxazol-3-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
6-{[6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl] amino} nicotino nitrile,  
(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl-amine,  
(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl-amine,  
6-(methyl benzoato-2-yl) sulphanyl-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(2-hydroxymethyl phenyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(pyrazin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-fluoropyridin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(benzoato-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[6-(2-dimethylamino-ethyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(cyclopentyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-fluorophenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-methoxyphenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-cyanopyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-carboxamide pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-methylpyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(methylcarbamoyl-methyl oxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,

[6-(3-methylsulfonyl pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-pyridin-2-yl-amine,  
[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3,5-difluoro pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2,4-difluoro phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-  
[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-  
amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6-(methanesulphonyl amino) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-  
pyrazol-3-yl)-amine,  
3-fluoro-2-({4-[[pyrazin-2-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
[6-(butyl lactone-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2,4-difluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-  
amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[2-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazolin-4-yl-amine,  
3-fluoro-2-({4-[[5-methylpyrazin-2-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphonyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphonyl)-(5-methyl-pyrazin-2-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphonyl)-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(acetyl piperidin-4-yl) oxy-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrazin-2-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-4-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl) ethoxy]-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyrimidin-2-yl quinazolin-4-

yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-1,3-thiazol-2-yl quinazolin-4-amine (1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(1,3-benzothiazol-2-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(quinazolin-2-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-3-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridin-3-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-[1,2,4]-thiadiazole-5-yl quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[(3-methylpyridin-2-yl) oxy] quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-(difluoromethyl) pyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[(3-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl) oxy] quinazolin-4-yl-amine,  
[2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridin-3-yl] methanol,  
6-[(3-(fluoromethyl) pyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
1-[2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridine 3-yl] ethanone,  
5-chloro-2-methyl-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridazin-3 (2H)-one,  
6-[(6-fluoropyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[3-fluoro-2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6-(fluoromethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[3-chloro-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
Methyl-5-(methylsulfonyl)-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzoate,  
3-fluoro-2-({4-[[1-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
1-[3-fluoro-2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] ethanone,

6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl] quinazolin-4-yl-amine,  
3-chloro-N,N-dimethyl-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzenesulphon amide,  
6-[2-chloro-6-(ethylsulfonyl) phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(5-methylpyrazin-2-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-chloro-6-(cyclopropyl sulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-1H-pyrazol-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-[3-cyclopropyl pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy)-3-(trifluoromethyl) phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-pyridazin-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
N-(5-chloropyrazin-2-yl)-6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazolin-4-yl-amine,  
[3,5-difluoro-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
3-fluoro-2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-[4-methyl-2-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(2,6-difluoro phenoxy)-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
1-[3-methyl-2-([4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] ethanone,  
6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
3-methyl-2-({4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
Cyclopropyl [3-fluoro-2-([4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] methanone,  
6-[2-fluoro-6-(methoxymethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[6-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-[2-methyl-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine or  
[6-(2-fluoro-6-(methane sulfonamide) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-



yl)-amine.

Compound of the aforesaid (a)-(i) or pharmacologically acceptable salts thereof have glucokinase activation action. In other words, this invention puts forward glucokinase activator consisting of compound in accordance with (a)-(i) or pharmacologically acceptable salts thereof.

About 10 years ago, the hypothesis was proposed that glucokinase should work as glucose sensor of liver and pancreas  $\beta$  cell (cf. for example, Garfinkel D et al., "Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic  $\beta$ -cells", American Journal Physiology, Vol. 247 (3Pt2), 1984, p527-536). In practice, from results of recent glucokinase genetically modified mouse, it is becoming clear that glucokinase carries out important role in glucose homeostasis of whole body. The mouse whose glucokinase gene has been destroyed dies soon after birth (cf. for example Grupe A et al. "Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic  $\beta$  cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis" Cell, Vol. 83, 1995, p69-78,), while on the other hand normal and diabetes mellitus mouse that overexpressed glucokinase had blood glucose level which became lower (cf. for example Ferre T et al. "Correction of diabetic alterations by glucokinase", Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., Vol. 93, 1996, p7225-7230). The reaction of hepatocyte and pancreas  $\beta$  cell to glucose concentration rise differs, but in each case corresponds to the direction of lower blood glucose. The pancreas  $\beta$  cell starts to secrete more insulin, and at the same time liver takes in sugar to store as glycogen, so sugar release is also lowered.

In this way variation of glucokinase enzyme activity performs important role in glucose homeostasis of mammal through liver and pancreas  $\beta$  cell. A spontaneous mutation of the glucokinase gene has been discovered in a case in which diabetes mellitus developed in the young, known as MODY2 (maturity-onset diabetes of the young), wherein fall of glucokinase activity caused blood glucose to increase (cf. for example Vionnet N et al., "Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus", Nature Genetics, Vol. 356, 1992, p721-722). On the other hand, the lineage having spontaneous mutation which increases glucokinase activity is also found, and such persons exhibit symptoms of hypoglycemia (cf. for example, Glaser B et al.,

"Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation", New England Journal Medicine, Vol. 338, 1998, p226-230).

These findings show that glucokinase works as a glucose sensor in humans, and performs an important role in glucose homeostasis. On the other hand, in many type II diabetics, blood glucose control using glucokinase sensor system is regarded as possible. The compound in accordance with (a)-(i) of this invention, or the pharmacologically acceptable salts thereof, are expected to be useful as therapy and/or preventative agent of type II diabetes, since insulin secretion facilitation action of pancreas  $\beta$  cell, and sugar intake facilitation and sugar release inhibitory action of liver can be expected for glucokinase activators.

Moreover, recently, it has become clear that pancreas  $\beta$  cell type glucokinase was also expressed localised in rat brain, particularly in the feeding centre (Ventromedial hypothalamus, below abbreviated to "VMH"). About 20% of the neuron of the VMH, known as glucose responsive neuron, are considered to play an important role body weight control from before. When glucose is administered into rat brain, the quantity of food consumed falls, and in contrast to this, when glucose metabolism is suppressed by intracerebral administration of the glucose analog glucosamine, the quantity food consumed becomes excessive. From electrophysiological experiments, it has been recognized that glucose responsive neuron is activated in response to physiological glucose concentration change (5-20 mM), but activity is suppressed when glucose metabolism is inhibited by glucosamine and the like. In glucose concentration perception system of VHM, the mechanism is assumed to be through glucokinase as it is in insulin secretion of pancreas  $\beta$  cell.

From these findings, it is considered that the substance having glucokinase activation action of VHM as well as liver and pancreas  $\beta$  cell can have blood glucose correction effect, and in addition to this, can correct obesity which is problem with many type II diabetes patients, and compound in accordance with this invention is expected to be useful not only in type I diabetes, but also in type II diabetes in which prior art diabetes mellitus drug cannot achieved satisfactory blood glucose level lowering.

Accordingly, the compound in accordance with (a)-(i) of this invention or the pharmacologically acceptable salts thereof is considered to be useful in therapy and/or prevention of obesity.

In accordance with the above, compound in accordance with (a)-(i) of this invention or pharmacologically acceptable salts thereof have glucokinase activation action and are useful as diabetes therapy and/or preventative agent, or as therapy and/or preventative agent of chronic complication of diabetes mellitus such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, ischemic cardiac disease, arteriosclerosis or the like. Further it is useful as therapy and/or preventative agent of obesity.

Here, complication of diabetes mellitus means disease which develops due to onset of diabetes mellitus, for example diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy or diabetic arteriosclerosis and the like are nominated as complication of such diabetes mellitus.

#### Ideal form for Carrying Out the Invention

Firstly, meaning of term used in this specification is described, and thereafter it is described about compound in accordance with this invention.

As "aryl group", hydrocarbon ring aryl group and the like of carbon number 6-14 may be proposed. For example, phenyl group or naphthyl group and the like may be proposed.

As "lower alkyl group", alkyl group containing 1-6 C straight chain or branched chain is denoted, for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isoamyl group, neopentyl group, isopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group, 1-methylbutyl group, 2-methylbutyl group, 1,2-dimethylpropyl group, hexyl group, isohexyl group, 1-methyl pentyl group, 2-methyl pentyl group, 3-methyl pentyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, 2,2-dimethyl butyl group, 1,3-dimethyl butyl group, 2,3-dimethylbutyl group, 3,3-dimethylbutyl group, 1-ethyl butyl group, 2-ethyl butyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group and the like may be proposed.

As "cycloalkyl group", 3-7 C cycloalkyl group is denoted, for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group may be proposed.

As "lower alkenyl group", 1-6 C straight or branched chain lower alkenyl group is denoted, and for example, vinyl group, allyl group, 1-butenyl group, 2-butenyl group, 1-pentenyl group and the like may be proposed.

As "lower alkoxy group", denotes group wherein hydrogen atom of hydroxy group substituted by the aforesaid lower alkyl group, for example methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, sec-butoxy group, tert butoxy group, pentyloxy group, isopentyloxy group, hexyloxy group or isohexyloxy group and the like may be proposed.

As "heteroaryl group". 5-6 membered monocycle containing 1-3 of heteroatom selected from the group comprising oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom in ring is denoted, or bicyclic heteroaryl group in which said monocyclic heteroaryl group and pyridine ring or benzene were condensed is denoted, for example furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, triazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isothiazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrazinyl group, quinolinyl group, isoquinolinyl group, quinazolinyl group, quinoliziny group, quinoxaliny group, cinnolinyl group, benzimidazolyl group, imidazo pyridyl group, benzofuranyl group, naphthyridinyl group, 1,2-benzo isoxazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, oxazolo pyridyl group, thiazolo pyridyl group, thiazolo pyrazinyl group, isothiazolo pyridyl group, benzothienyl group and the like may be proposed.

"halogen atom" denotes for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom.

"hydroxyalkyl group" denotes group wherein one hydrogen atom of the said lower alkyl group is substituted by hydroxy group, for example hydroxymethyl group, 2-hydroxyethyl group, 1-hydroxypropyl group, 1-hydroxyethyl group, 2-hydroxypropyl group, 2-hydroxy-

1-methyl-ethyl group and the like may be proposed.

"amino alkyl group" denotes group wherein one hydrogen atom of the said lower alkyl group is substituted by amino group for example aminomethyl group, amino ethyl group, aminopropyl group and the like may be proposed.

"alkanoyl group" denotes combined group of the aforesaid lower alkyl group and carbonyl group, for example methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like may be proposed.

"alkoxycarbonyl group" denotes group wherein hydrogen atom of carboxyl group is substituted by the aforesaid lower alkyl group, for example methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like may be proposed.

"lower alkyl sulphonyl group" denotes combined group of the aforesaid lower alkyl group and sulphonyl group, for example methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group, propyl sulphonyl group, isopropyl sulphonyl group and the like may be proposed.

"cycloalkyl sulphonyl group" denotes combined group of the aforesaid cycloalkyl group and sulphonyl group, for example cyclopropyl sulphonyl group, cyclobutyl sulphonyl group, cyclopentyl sulphonyl group and the like may be proposed.

"mono lower alkyl carbamoyl group" denotes carbamoyl group mono substituted by the aforesaid lower alkyl group, for example methylcarbamoyl group, ethyl carbamoyl group, propyl carbamoyl group, isopropyl carbamoyl group, butyl carbamoyl group, sec-butyl carbamoyl group, tert-butyl carbamoyl group and the like may be proposed.

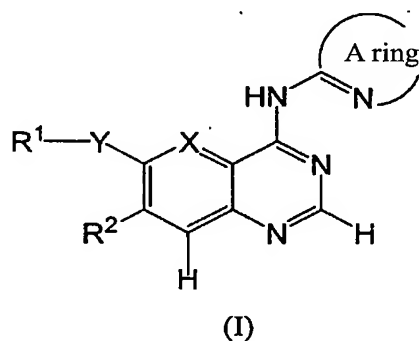
"dilower alkyl carbamoyl group" denotes carbamoyl group disubstituted by same or different aforesaid lower alkyl group, for example, dimethylcarbamoyl group, diethylcarbamoyl group, ethylmethyl carbamoyl group, dipropyl carbamoyl group, methylpropyl carbamoyl group, diisopropyl carbamoyl group and the like may be proposed.

"mono lower alkyl amino group" denotes amino group mono substituted by the aforesaid lower alkyl group, for example methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropyl-amino group, butyl amino group, sec-butylamino group or tert-butylamino group and the like may be proposed.

"dilower alkyl amino group" denotes amino group disubstituted by the same or different aforesaid lower alkyl group, for example dimethylamino group, diethylamino group, dipropylamino group, methylpropyl amino group or diisopropylamino group and the like may be proposed.

As "amino alkyl group" for example, aminomethyl group, 1-amino ethyl group, 2-amino ethyl group and the like may be proposed.

Afterwards, in order to disclose more specifically the compound represented by formula (I) in accordance with this invention, the symbols used in Formula (I) are explained



(wherein, each symbol is the same as above).

R1 denotes one atom or group arbitrarily selected from the following (1), (2), (3), (4), (5) and (6).

(1). 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (said heteroaryl group may form condensed ring with phenyl group),

(2). Aryl group,

- (3). The lower alkyl group that is linear or branched,
- (4). 3-7 C cycloalkyl group (1 or 2 of the carbon atoms (excluding the carbon atom bonded to Y) constituting said group may be replaced by oxygen atom, nitrogen atom, N-alkanoyl group or carbonyloxy group, moreover may have 1 or 2 double bonds in the ring),
- (5). Straight or branched chain lower alkenyl group,
- (6). Hydrogen atom.

When R1 denotes "5-6 membered heteroaryl group with 1-3 contain heteroatom selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring", for example isothiazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, thiadiazolyl group, thienyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, furyl group, thiazolyl group, isoxazolyl group or pyrazolyl group and the like are proposed. Among these, triazolyl group, imidazolyl group, thiazolyl group, pyridyl group are preferred, and triazolyl group is more preferred.

Moreover, said heteroaryl group may form 9-10 membered bicyclic heteroaryl group by condensing with same or different heteroaryl group or aryl group.

As 9-10 membered bicyclic heteroaryl group, for example, isoquinolyl group, isoindolyl group, indolyl group, quinolyl group, thiazolo pyridyl group, thiazolo pyrazinyl group, benzimidazolyl group, benzoxazolyl group, benzothiazolyl group, benzotriazolyl group, benzofuranyl group, imidazo pyridinyl group, tri azo pyridinyl group and the like may be proposed.

As "the aryl group" denoted by R1, as embodiments for example, phenyl group, naphthyl group, biphenyl group and the like may be proposed. Among these, phenyl group or naphthyl group is preferred, and phenyl group is more preferred.

As "straight or branched chain lower alkyl group" denoted by R1, for example, methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group and the like may be proposed.

As "3-7 C cycloalkyl group" denoted by R1, a group same as cycloalkyl group of the said definition is denoted, or 1 or 2 of the carbon atoms (excluding the carbon atom bonded to

Y) constituting said group may be replaced by oxygen atom, nitrogen atom, N-alkanoyl group or carbonyloxy group, moreover group may have 1 or 2 double bonds in the ring,

As said R1, for example, tetrahydrofuranyl group, tetrahydropyranyl group, pyrrolidinyl group, piperidinyl group, N-acetyl piperidinyl group, 3,4-dihydropyridazinyl group and the like are proposed. Among these, tetrahydrofuranyl group, tetrahydropyranyl group, N-acetyl piperidinyl group or 3,4-dihydropyridazinyl group and the like are preferred.

As "straight chain or branched lower alkenyl group" denoted by R1, for example, propenyl group, isopropenyl group, isobutenyl group are preferred, and isopropenyl group is more preferred.

As R1, among the aforesaid (1) to (6),

(1). 5-6 membered heteroaryl group which contains 1-3 of heteroatom selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (said heteroaryl group may form condensed ring with phenyl group),

(2). Aryl group,

(3). Straight or branched chain lower alkyl group,

(4). 3-7 C cycloalkyl group (1 or 2 of the carbon atoms (excluding the carbon atom bonded to Y) constituting said group may be replaced by oxygen atom, nitrogen atom, N-alkanoyl group or carbonyloxy group, moreover may have 1 or 2 double bonds in the ring),  
is preferred, and

(1). 5-6 membered heteroaryl group which contains 1-3 of heteroatom selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (said heteroaryl group may form condensed ring with phenyl group),

(2). Aryl group is more preferred.

Moreover, when R1 is the aforesaid (1) to (5), R1 may be substituted by 1-3 same or different groups selected from the following substituent group  $\alpha$ .

Substituent group  $\alpha$ : Lower alkyl group (the said lower alkyl group may be substituted by 1-3 halogen atoms), 3-7 C cycloalkyl group, lower alkoxy group, hydroxy group,



hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), alkanoyl group, halogen atom, oxo group, lower alkyl sulphonyl group, lower alkyl sulfonyl amino group, mono- or di-lower alkyl carbamoyl group, mono- or di-lower alkyl carbamoyl alkyl group, mono- or di-lower alkyl sulphamoyl group, amino group, mono- or di-lower alkyl amino group, cyano group, and 5-6 membered heteroaryl group with 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring.

"lower alkyl group" as said substituent, denotes the same group with the same meaning as aforesaid lower alkyl group, or group in which lower alkyl group of the said definition of the said definition is substituted by 1-3 halogen atoms.

As said lower alkyl group, for example, methyl group, ethyl group, isopropyl group, propyl group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethyl group, trifluoromethyl group or fluoromethyl group and the like may be proposed.

As "3-7 C cycloalkyl group" of said substituent, group same as in cycloalkyl group of the said definition is denoted, and as embodiments for example cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group and the like may be proposed.

As "lower alkoxy group" of said substituent, group same as in lower alkoxy group of the said definition is denoted, and as embodiments for example methoxy group, ethoxy group, isopropoxy group, propoxy group and the like may be proposed.

As "hydroxy lower alkyl group" of said substituent, group same as in hydroxyalkyl group of the said definition is denoted or denotes group wherein hydrogen atom of hydroxy group in hydroxyalkyl group of the said definition is substituted by lower alkyl group, and as embodiments for example 2-hydroxyethyl group, 1-hydroxypropyl group or 1-hydroxyethyl group, methoxy methyl group or ethoxymethyl group and the like may be proposed.

As "alkanoyl group" of said substituent, group same as alkanoyl group of the said definition is denoted, or denotes group wherein the carbonyl group is bonded to cycloalkyl of the said definition, and as embodiments for example methyl carbonyl group, ethyl carbonyl

group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group, cyclopropylcarbonyl group and the like may be proposed.

As "halogen atom" of said substituent, group same as in halogen atom of the said definition is denoted, and as embodiments for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and the like may be proposed.

As "lower alkyl sulphonyl group" of said substituent, group same as in lower alkyl sulphonyl group of the said definition is denoted, and as embodiments for example methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group, propyl sulphonyl group, isopropyl sulphonyl group and the like may be proposed.

As "lower alkyl sulfonyl amino group" of said substituent, combined group of lower alkyl sulphonyl group and amino group of the said definition, and as embodiments for example methylsulfonylamino group, ethane sulfonyl amino group, isopropyl sulfonyl amino group and the like may be proposed.

As "mono lower alkyl carbamoyl group" of said substituent, group same as in mono lower alkyl carbamoyl group of the said definition is denoted, and as embodiments for example methylcarbamoyl group, ethyl carbamoyl group, propyl carbamoyl group, isopropyl carbamoyl group, butyl carbamoyl group, sec-butyl carbamoyl group, tert-butyl carbamoyl group and the like may be proposed.

As "dilower alkyl carbamoyl group" of said substituent, group same as in dilower alkyl carbamoyl group of the said definition is denoted, and as embodiments for example dimethylcarbamoyl group, diethylcarbamoyl group, ethylmethyl carbamoyl group, dipropyl carbamoyl group, methylpropyl carbamoyl group, diisopropyl carbamoyl group and the like may be proposed.

As "mono lower alkyl carbamoyl alkyl group" of said substituent, is denoted combined group of mono lower alkyl carbamoyl group and alkyl group of the said definition, and as embodiments for example methylcarbamoyl methyl group, ethyl carbamoylmethyl group, propyl carbamoylmethyl group and the like may be proposed.

As "dilower alkyl carbamoyl alkyl group" of said substituent, is denoted combined group of dilower alkyl carbamoyl group and alkyl group of the said definition, and as embodiments for example dimethylcarbamoylmethyl group, diethylcarbamoyl methyl group, ethylmethyl carbamoylmethyl group and the like may be proposed.

As "mono lower alkyl sulphamoyl group" of said substituent, is denoted group wherein one hydrogen atom in NH of sulphamoyl group is substituted by the aforesaid lower alkyl group, and as embodiments for example methyl sulphamoyl group, ethyl sulphamoyl group, isopropyl sulphamoyl group and the like may be proposed.

As "dilower alkyl sulphamoyl group" of said substituent, is denoted group wherein two hydrogen atoms in NH of sulphamoyl group was substituted by the same or different aforesaid lower alkyl group, and as embodiments for example dimethyl sulphamoyl group, ethylmethyl sulphamoyl group, diethyl sulphamoyl group, diisopropyl sulphamoyl group and the like may be proposed.

As "mono lower alkyl amino group" of said substituent, group same as in mono lower alkyl amino group of the said definition is denoted, and as embodiments for example methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropyl-amino group and the like may be proposed.

As "dilower alkyl amino group" of said substituent, group same as in dilower alkyl amino group of the said definition is denoted, and as embodiments for example dimethylamino group, diethylamino group, dipropylamino group, methylpropyl amino group and the like may be proposed.

Y denotes an oxygen atom or sulfur atom.

In accordance with the above, as embodiments, as -Y-R1, it is for example [1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group,

4-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group,

5-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group,

5-methoxymethyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group,  
5-amino-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group,  
[1,2,3] triazol-3-yl sulphanyl group,  
[1,3,4] thiadiazol-3-yl sulphanyl group,  
1-ethyl-imidazol-2-yl sulphanyl group,  
1-methyl-imidazol-2-yl sulphanyl group,  
1,5-dimethyl-imidazol-2-yl sulphanyl group,  
Imidazol-2-yl sulphanyl group,  
3-methyl-imidazol-2-yl sulphanyl group,  
1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl group,  
Pyridin-2-yl sulphanyl group,  
Pyrimidin-2-yl sulphanyl group,  
Pyrazin-2-yl sulphanyl group,  
3-cyanopyridin-2-yl sulphanyl group,  
3-carbamoylpyridin-3-yl sulphanyl group,  
3-fluoropyridin-3-yl sulphanyl group,  
3-chloropyridin-3-yl sulphanyl group,  
1-methyl-1H-tetrazol-5-yl sulphanyl group,  
Phenyl sulphanyl group,  
2-fluorophenyl sulphanyl group,  
2-methoxycarbonylphenyl sulphanyl group,  
2-cyanophenyl sulphanyl group,  
2-methoxyphenyl sulphanyl group,  
2-hydroxymethyl phenyl sulphanyl group,  
Benzoic acid-2-yl sulphanyl group,  
Methyl sulphanyl group,  
Ethyl sulphanyl group,  
Isopropyl sulphanyl group,  
Cyclopentyl sulphanyl group,  
Cyclohexyl sulphanyl group,  
2-dimethylamino-ethyl sulphanyl group,  
Benzimidazol-2-yl sulphanyl group,  
3-chloropyridin-2-yloxy group,

4-chloropyridin-2-yloxy group,  
3-carbamoylpyridin-2-yloxy group,  
3-cyanopyridin-2-yloxy group,  
3-methylpyridin-2-yloxy group,  
3-methylsulfonyl pyridin-2-yloxy group,  
3-difluoromethyl pyridin-2-yloxy group,  
Pyridin-2-yloxy group,  
Pyridin-3-yloxy group,  
4-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy group,  
3-hydroxymethyl-pyridin-2-yloxy group,  
3-fluoromethyl-pyridin-2-yloxy group,  
3-cyclopropyl-pyridin-2-yloxy group,  
3-methoxycarbonyl pyridin-2-yloxy group,  
3-fluoropyridin-2-yloxy group,  
5-fluoropyridin-2-yloxy group,  
5-fluoropyridin-3-yloxy group,  
2,5-difluoro pyridin-2-yloxy group,  
3,5-chloro-3-fluoropyridin-2-yloxy group,  
Pyrimidin-2-yloxy group,  
Pyrazin-2-yloxy group,  
Phenoxy group,  
2-fluoro phenoxy group,  
2,4-dichlorophenoxy group,  
2,6-difluoro phenoxy group,  
2-acetyl-6-methylphenoxy group,  
2-fluoro-6-hydroxymethyl phenoxy group,  
2-fluoro-6-fluoromethyl phenoxy group,  
2-cyano-6-fluoro phenoxy group,  
2-cyano-6-methylphenoxy group,  
2-chloro-4-hydroxymethyl phenoxy group,  
2-acetyl-6-fluoro-phenoxy group,  
2-chloro-6-methylsulfonyl phenoxy group,  
2-chloro-6-ethane sulfonyl phenoxy group,

2-chloro-6-cyclopropyl sulfonyl phenoxy group,  
2-methylsulfonyl phenoxy group,  
2-fluoro-6-methylsulfonyl phenoxy group,  
2-fluoro-4-methylsulfonyl phenoxy group,  
2-fluoromethyl-6-methylsulfonyl phenoxy group,  
2-methylsulfonyl-4-methylphenoxy group,  
4-methylsulfonyl 2-methoxycarbonyl phenoxy group,  
2-cyclopropylcarbonyl-6-fluoro phenoxy group,  
2-chloro-6- (methylsulphonylamino) phenoxy group,  
2,6-difluoro-4-hydroxymethyl phenoxy group,  
2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl) phenoxy group,  
Ethoxy group,  
Isopropoxy group,  
2-methoxy-1-methyl-ethoxy group,  
1-methoxymethyl-propoxy group,  
3-hydroxy-1-methyl-propoxy group,  
1-hydroxymethyl-propoxy group,  
2-amino-1-ethoxy group,  
2-hydroxy-propoxy group,  
2-methoxy propoxy group,  
2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group,  
2-hydroxy-ethoxy group,  
2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy group,  
2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group,  
2-fluoro-1-methyl-ethoxy group,  
Methylcarbamoyl methyl oxy group,  
Cyclopentyl oxy group,  
Cyclohexyl oxy group,  
Cycloheptyl oxy group,  
2-hydroxy-cyclopentyl oxy group,  
Tetrahydropyran-4-yloxy group,  
Butyrolactone-2-yloxy group,  
1-acetyl piperidin-4-yloxy group,

3-allyloxy group,  
3-isopropenyl oxy group,  
1-methyl-allyloxy group,  
Hydroxy group,  
Benzothiazol-2-yloxy group,  
quinazolin-2-yloxy group,  
5-chloro-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yloxy group, and the like may be proposed.

Among these, for example, cyclopentyl oxy group, isopropoxy group, 2-methoxy-1-methyl-ethoxy group, 2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group, phenyl-sulphanyl group, phenoxy group, 2-fluoro-phenoxy group, 4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 5-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl group, imidazol-2-yl sulphanyl group, pyridin-2-yl sulphanyl group, 1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl group, 3-chloropyridin-2-yloxy group, 2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy group, 2-chloro-6- (methylsulphonylamino) phenoxy group, 5-chloro-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yloxy group, 2-fluoro-6-fluoromethyl phenoxy group, 2-cyano-6-fluoro phenoxy group, 2-fluoro-6-methylsulfonyl phenoxy group, 2,6-difluoro-4-hydroxymethyl phenoxy group, 2,6-difluoro phenoxy group, 2-fluoromethyl-6-methylsulfonyl phenoxy group, 2-cyclopropylcarbonyl-6-fluoro phenoxy group, 3-fluoropyridin-2-yloxy group and the like are preferred, and

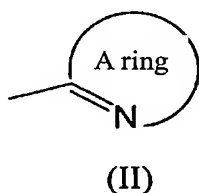
2-hydroxy-1-methyl-ethoxy group, 2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy group, 2-fluoro-phenoxy group, 4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 5-methyl-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl group, 2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy group, 2-chloro-6- (methylsulphonylamino) phenoxy group, 3-chloropyridin-2-yloxy group, 5-chloro-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yloxy group, 2-fluoro-6-fluoromethyl phenoxy group, 2-cyano-6-fluoro phenoxy group, 2-fluoro-6-methylsulfonyl phenoxy group, 2,6-difluoro-4-hydroxymethyl phenoxy group, 2,6-difluoro phenoxy group, 2-fluoromethyl-6-methylsulfonyl phenoxy group, 2-cyano-6-methylphenoxy group, 2-cyclopropylcarbonyl-6-fluoro phenoxy group, 3-fluoropyridin-2-yloxy group and the like are more preferred.

X denotes a nitrogen atom or CH.

For X and Y, preferably X is CH and Y is oxygen atom, or X is nitrogen atom and Y is sulfur atom.

R2 denotes a hydrogen atom or fluorine atom, but of these, hydrogen atom is preferred.

The "monocycle or bicyclic heteroaryl group" which A ring represents, among the heteroaryl group which the aforesaid R1 denotes, denotes monocyclic or bicyclic heteroaryl group represented by formula (II)



bonded at the 4 position of quinazoline or pyridopyrimidine skeleton in formula (I).

The said heteroaryl group may contain 1-3 heteroatoms, selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom, in each ring. Heteroaryl group of 5 or 6 membered monocycle is denoted or bicyclic heteroaryl group of 9-10 members is denoted.

As said A ring, as embodiments, for example, thiazolyl group, imidazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, triazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, pyridyl group, pyridazinyl group, pyrazolyl group, pyrimidinyl group, thiazolo pyridyl group, thiazolo pyrazinyl group or benzothiazolyl group and the like are proposed. Among these, thiazolyl group, thiadiazolyl group, isoxazolyl group, pyrazinyl group, thiazolo pyridyl group, pyrazolyl group or pyridyl group are preferred, and thiazolo pyridyl group, thiadiazolyl group, pyrazinyl group or pyrazolyl group are more preferred.

Moreover, said A ring may have 1-3 the same or different substituents selected from the aforesaid substituent group  $\beta$ .

As "lower alkyl group" of said substituent, group same as in lower alkyl group of the said



definition is denoted, and for example methyl group, ethyl group, propyl group or isopropyl group and the like may be proposed.

As "lower alkoxy group" of said substituent, group same as in lower alkoxy group of the said definition is denoted, and for example methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group and the like may be proposed.

As "halogen atom" of said substituent, group same as in halogen atom of the said definition is denoted, and for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and the like may be proposed.

As "hydroxyalkyl group" of said substituent, group same as in hydroxyalkyl group of the said definition is denoted or denotes a substituted group wherein the hydrogen atom of hydroxy group in hydroxyalkyl group of the said definition is further substituted by lower alkyl group of the aforesaid definition, and for example hydroxymethyl group, hydroxyethyl group, methoxy methyl group, ethoxymethyl group and the like may be proposed.

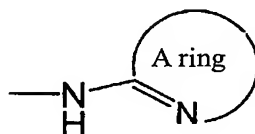
As "amino alkyl group" of said substituent, group same as in amino alkyl group of the said definition is denoted or denotes group wherein the amino group in amino alkyl group of the said definition is further substituted by lower alkyl group of the aforesaid definition, and for example aminomethyl group, 1-amino ethyl group, 2-amino ethyl group, methylamino ethyl group, dimethylaminoethyl group and the like may be proposed.

As "alkanoyl group" of said substituent, group same as in alkanoyl group of the said definition is denoted, and for example methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group and the like may be proposed.

As "alkoxycarbonyl group" of said substituent, group wherein lower alkoxy group and carbonyl group of the said definition are combined is denoted, for example methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, isopropyl oxycarbonyl group, propyloxy carbonyl group and the like may be proposed.

In accordance with the above, as the group that may contain 1-3 substituents selected from

the substituent group  $\beta$ , and which represented by following formula (II-1)



(II-1)

as embodiments, for example, thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, 5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, 5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, thiazol-2-ylamino group, pyrazin-2-ylamino group, 3-methyl-[1,2,4] triazol-5-ylamino group, pyrimidin-4-ylamino group, 5-methyl-pyrazin-2-ylamino group, 5-chloropyrazin-2-ylamino group, 1-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino group, pyridin-2-ylamino group, 5-methylpyridin-2-ylamino group, 5-fluoropyridin-2-ylamino group, 5-chloro-thiazol-2-ylamino group, isoxazol-3-ylamino group, [1,2,4] thiadiazol-5-ylamino group, 3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-ylamino group, 5-cyanopyridin-2-ylamino group, 4-methylthiazol-2-ylamino group, 4H-[1,2,4] triazol-3-ylamino group or pyridazin-3-ylamino group and the like are proposed. Among these, thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, 5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, 5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylamino group, pyrazin-2-ylamino group, 5-methyl-pyrazin-2-ylamino group, 5-chloropyrazin-2-ylamino group, 1-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-ylamino group, 1-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino group, [1,2,4] thiadiazol-5-ylamino group or 3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-ylamino group are preferred.

As compound shown with formula (I) in accordance with this invention, as embodiments, for example,

[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
 [6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,  
 [6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,  
 (6-phenoxy quinazolin-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine,  
 [6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-phenoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-(3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-[pyrimidin-2-yl sulphanyl]-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [4,5-b] pyrazin-2-yl-amine,  
Benzothiazol-2-yl-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methyl-pyrazin-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyridin-2-yl-amine,  
(5-chloro-thiazol-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-hydroxy-(1S)-methyl-ethoxy-quinazolin-4-yl)]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-cyclopentyl oxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-isoxazol-3-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-amine,

[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl)-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
(6-phenoxy-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl) thiazol-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
Thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-amine,  
(6-methoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine,  
(6-hydroxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-ylpyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(6-ethyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methoxymethyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1-ethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(1,5-dimethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
6-(4-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazin-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,

(5-methylpyridin-2-yl)-6-(1,2,4-triazole-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
(5-fluoropyridin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-amine,  
[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-fluoro-benzonitrile-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl] -(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-chloro-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-cyano-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-amido-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-(1H-benzimidazol-2-yl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
6-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl) sulphanyl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
N-pyrazin-2-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
N-isoxazol-3-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidin-4-yl-amine,  
6-{[6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl] amino} nicotino nitrile,

(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl-amine,  
(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl-amine,  
6-(methyl benzoato-2-yl) sulphanyl-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(2-hydroxymethyl phenyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(pyrazin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-fluoropyridin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(benzoato-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[6-(2-dimethylamino-ethyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(cyclopentyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-fluorophenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-methoxyphenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-cyanopyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-carboxamido pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-methylpyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(methylcarbamoyl-methyl oxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-methylsulfonyl pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridin-2-yloxy)-quinazoline,-4-yl]-pyridin-2-yl-amine,  
[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3,5-difluoro pyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2,4-difluoro phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-4- (methylsulfonyl phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,

[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-pyrazin-2-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6- (methanesulphonyl amino) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
3-fluoro-2-({4-[(pyrazin-2-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
[6-(butyl lactone-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2,4-difluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[2-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazolin-4-yl-amine,  
3-fluoro-2-({4-[(5-methylpyrazin-2-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(5-methyl-pyrazin-2-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(acetyl piperidin-4-yl) oxy-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyridin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6- (pyrazin-2-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6- (pyrimidin-4-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-1- (fluoromethyl) ethoxy]-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyrimidin-2-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-1,3-thiazol-2-yl quinazolin-4-amine (1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(1,3-benzothiazol-2-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6- (quinazolin-2-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6- (pyridin-3-yloxy) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridin-3-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl quinazolin-4-yl-amine,

N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[(3-methylpyridin-2-yl) oxy] quinazolin-4-yl-amine,  
6-[[3-(difluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[[3-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy] quinazolin-4-yl-amine,  
[2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridin-3-yl] methanol,  
6-[[3-(fluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
1-[2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridine 3-yl] ethanone,  
5-chloro-2-methyl-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridazin-3(2H)-one,  
6-[(6-fluoropyridin-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[3-fluoro-2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6- (fluoromethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[3-chloro-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
Methyl-5- (methylsulfonyl)-2-({4-[(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzoate,  
3-fluoro-2-({4-[(1-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
1-[3-fluoro-2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] ethanone,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl] quinazolin-4-yl-amine,  
3-chloro-N,N-dimethyl-2-({4-[(3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzenesulphonamide,  
6-[2-chloro-6- (ethylsulfonyl) phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(5-methylpyrazin-2-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-chloro-6- (cyclopropyl sulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,



6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-1H-pyrazol-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
6-[3-cyclopropyl pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
[2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy)-3- (trifluoromethyl)  
phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-pyridazin-3-ylquinazolin-4-yl-amine,  
N-(5-chloropyrazin-2-yl)-6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy] quinazolin-4-yl-amine,  
[3,5-difluoro-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl]  
methanol,  
3-fluoro-2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-[4-methyl-2- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-  
amine,  
6-(2,6-difluoro phenoxy)-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
1-[3-methyl-2-([4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] ethanone,  
6-[2-(fluoromethyl)-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-  
yl-amine,  
3-methyl-2-({4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
Cyclopropyl [3-fluoro-2-([4-({1-methyl-pyrazol-3-yl} amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl]  
methanone,  
6-[2-fluoro-6- (methoxymethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-  
amine,  
[6-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-[2-methyl-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-  
amine,  
6-[2-(fluoromethyl)-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-  
amine, or  
[6-(2-fluoro-6- (methane sulfonamido) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-  
yl)-amine and the like may be proposed.

Among these, for example,

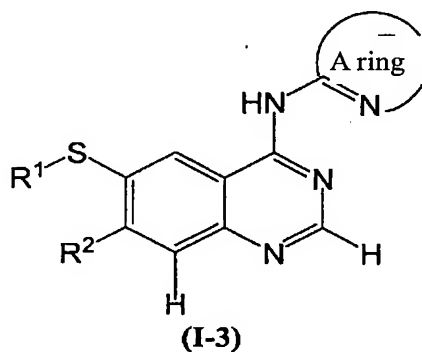
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-  
amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-  
amine,

[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(2-hydroxy-(1S)-methyl-ethoxy-quinazolin-4-yl)]-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b]  
pyridin-2-yl-amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-  
amine,  
(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-  
amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-  
3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-  
amine,  
[6-(2-chloro-6- (methanesulphonyl amino) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-  
pyrazol-3-yl)-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl) sulphanyl-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
5-chloro-2-methyl-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy)  
pyridazin-3(2H)-one,  
6-[2-fluoro-6- (fluoromethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-  
amine,  
1-[3-fluoro-2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl) oxy) phenyl]  
ethanone,  
6-[(3-chloropyridin-2-yl) oxy]-N-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl] quinazolin-4-yl-  
amine,  
6-[2-chloro-6- (ethylsulfonyl) phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) quinazolin-4-yl-  
amine,  
6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(5-methylpyrazin-2-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-1H-pyrazol-3-yl quinazolin-4-yl-amine,  
[3,5-difluoro-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl]  
methanol,  
6-(2,6-difluoro phenoxy)-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,

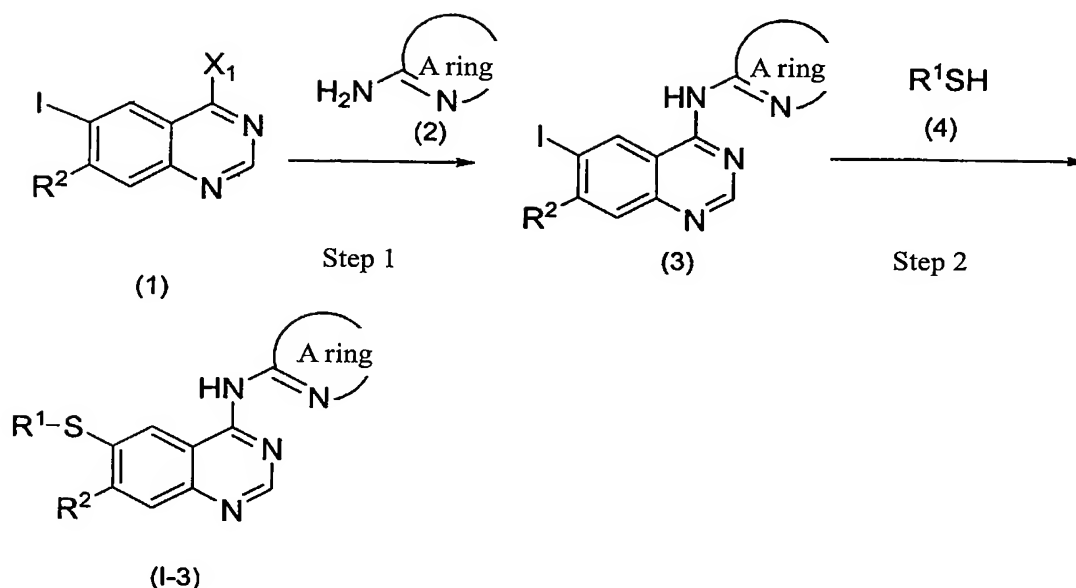
1-[3-methyl-2-([4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] ethanone,  
 6-[2-(fluoromethyl)-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
 3-methyl-2-({4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
 Cyclopropyl [3-fluoro-2-([4-[{1-methyl-pyrazol-3-yl} amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] methanone,  
 [6-(3-fluoropyridin-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
 3-fluoro-2-({4-[(pyrazin-2-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
 6-[2-methyl-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine,  
 6-[2-(fluoromethyl)-6- (methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1H-pyrazol-3-yl) quinazolin-4-yl-amine, or  
 [6-(2-fluoro-6- (methane sulfonamido) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine is preferred.

Moreover, any of the preferred embodiments of R1, R2, X, Y, A ring, substituent group  $\alpha$ , substituent group  $\beta$  described above may combined.

Among compound in accordance with this invention, the compound represented by formula (I-3)



can for example be produced by the following process.



[wherein, X denotes a halogen atom, and the other symbols are the same as above].

(Step 1). This step is a process to produce compound (3) by reacting compound (1) and compound (2).

Preferably it is chlorine atom as  $X_1$  in compound (2).

Amount of compound (2) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, more preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (1).

The reaction time is usually 0.1-24 hours, preferably 1-10 hours.

The reaction temperature is usually room temperature to boiling point of solvent temperature or 200 degrees, preferably 80-150 degrees.

As the reaction solvent used in this step, provided it does not hinder the reaction, it is not restricted in particular. However, as embodiments for example, phenol, toluene, xylene, N,N-dimethylformamide (hereinafter, abbreviated to DMF), N,N-dimethylacetamide (hereinafter, abbreviated to DMA), N-methylpyrrolidone (hereinafter, abbreviated to NMP), tetrahydrofuran (hereinafter, abbreviated to THF), dioxane, dimethoxyethane, ethanol,

isopropanol, butanol, methylene chloride, chloroform and the like are proposed. Wherein phenol, ethanol, isopropanol are preferred, and phenol is more preferred.

Compound (3) obtained in this way is isolated and purified by well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, reprecipitation, solvent extraction, crystallization, chromatography and the like, or can be subjected to next step without being isolated and purified.

(Step 2). This step is process to produce compound(I-3) in accordance with this invention by reacting compound (3) and thiol compound (4) in the presence of base and copper salt.

As the copper salt used in this step, for example, copper iodide, copper bromide, copper chloride, copper oxide and the like may be proposed.

Amount of copper salt used in this step is usually 0.01-20 equivalents, preferably 0.1-3 equivalents, more preferably 0.2-1 equivalents, with respect to 1 equivalent of compound (3).

As the base used in this step, for example, tertiary aliphatic amine such as triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] nona-5-ene (DBN) or the like, aromatic amine such as for example pyridine, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, quinoline or isoquinoline and the like, alkali metal alkoxide such as for example potassium-tert butyrate, sodium ethylate or sodium methylate and the like, alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide, sodium hydroxide and the like, alkali metal carbonate and the like such as potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate and the like are proposed. Wherein for example alkali metal carbonate and aromatic amine such as pyridine and the like are preferred, and in particular for example potassium carbonate, cesium carbonate, pyridine are more preferred.

Amount of base used in this step differs depending on amount of compound (3) used and kind of solvent, it is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents, more preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (3).

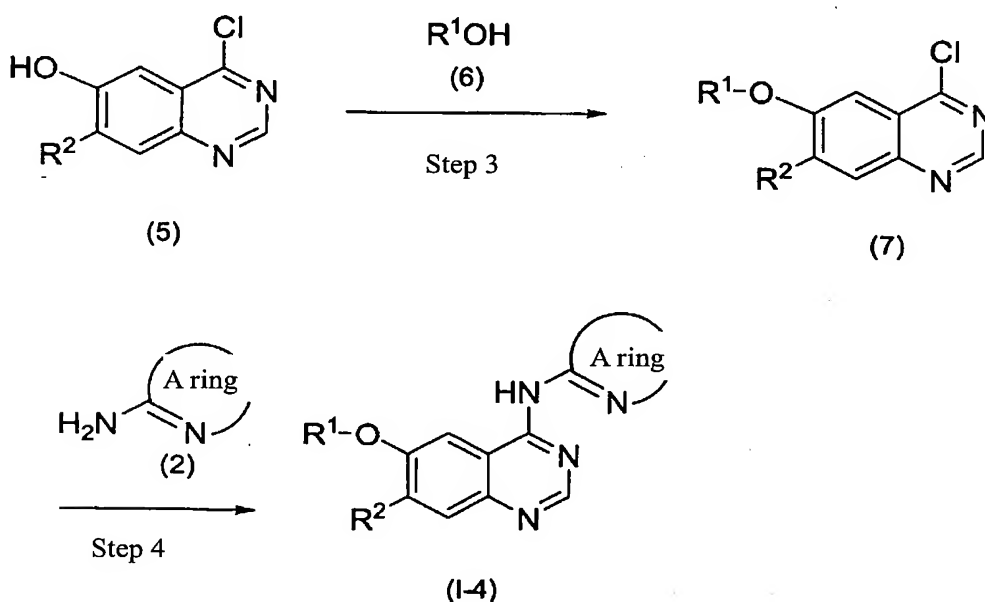
The reaction time is usually 0.1-50 hours, preferably 0.5-20 hours, more preferably 110 hours.

Reaction temperature is usually 50-200 degrees, preferably 80-170 degrees, more preferably 100-160 degrees.

Reaction solvent is not restricted in particular provided it does not hinder the reaction. However, for example, DMA, DMF, NMP, pyridine, quinoline, ethanol, isopropanol, dimethoxyethane and the like may be proposed. Among these, DMA, DMF, NMP, pyridine, quinoline are preferred, and DMA or DMF is more preferred.

Compound (I-3) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified by using well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, solvent extraction, crystallization, reprecipitation, chromatography and the like.

Moreover, for example, compound (I-4) in accordance with this invention can be produced using the following process.



[wherein, each symbol same as in the aforesaid definition].

(Step 3). This step is reaction to produce compound (7) by reacting compound (5) and compound (6). This reaction is so-called Mitsunobu reaction, and can be carried out in the presence of phosphine and azo compound by process in accordance with the literature (for example Mitsunobu O, 'Use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products', Synthesis, Vol 1, 1981, p 1-28), a process based on this, or a combination of these processes.

Amount of compound (6) used in this step is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (5).

As the phosphine compound used in this step, usually for example triphenylphosphine, tributylphosphine and the like may be proposed.

The amount of phosphine compound used is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents for 1 equivalent of compound (5).

As the azo compound used, for example diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azo dicarboxylate and the like may be proposed.

Amount of azo compound used is usually 0.5-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (5).

The reaction time is usually 1-48, preferably 4-12 hours.

The reaction temperature is usually 0 degrees to reflux temperature of reaction solvent, preferably 15 to 30 degrees.

The reaction solvent used in this step is not restricted in particular provided it does not hinder the reaction. However, as embodiments for example THF, toluene and the like may be proposed.

Compound (7) obtained in this way can be isolated and purified by well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, reprecipitation,

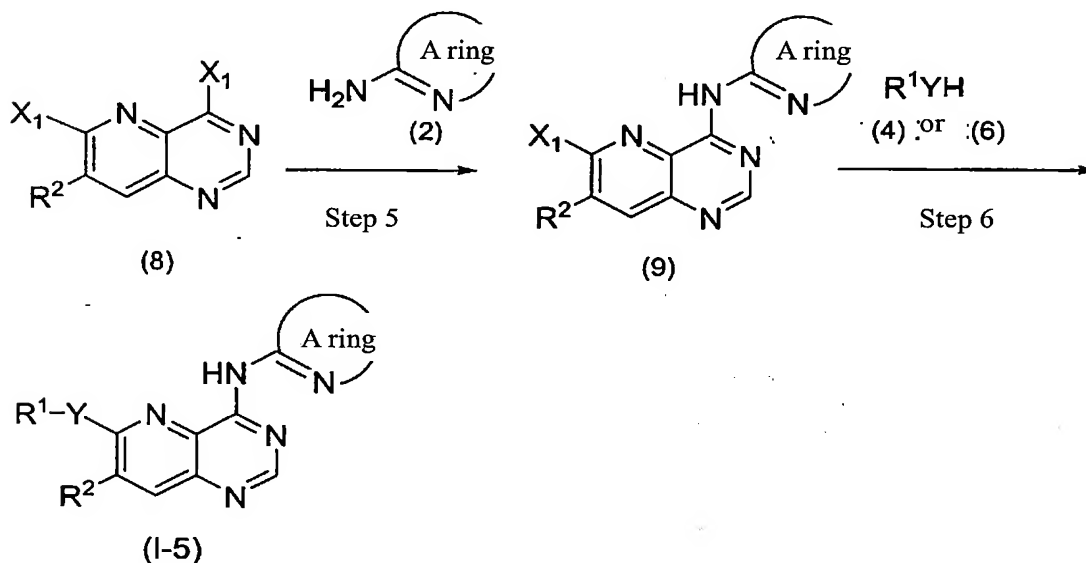
solvent extraction, crystallization, chromatography and the like.

(Step 4). This step is process to produce compound (I-4) in accordance with this invention by reacting compound (7) and the said compound (2).

Equivalent number of compound, the reaction temperature, reaction conditions such as reaction solvent or the like in this step are same as in the aforesaid step 1.

Compound (I-4) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified by well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, reprecipitation, solvent extraction, crystallization, chromatography and the like.

Moreover, compound (I-5) in accordance with this invention can be produced for example by the following process.



[wherein, each symbol is the same as above].

(Step 5). This step is process to produce compound (9) by reacting compound (8) and the said compound (2).



As X1, chlorine atom is preferred.

In this reaction, reaction conditions such as the equivalent number of compounds, reaction temperature, reaction solvent or the like are same as in aforesaid step 1.

Compound (9) obtained in this way is isolated and purified by well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, reprecipitation, solvent extraction, crystallization, chromatography and the like, or can be subjected to next step without isolating.

(Step 6). This step is process to produce compound-(I-5) in accordance with this invention by reacting compound (9) and compound (4) or (6) in the presence of base.

Amount of compound (4) or (6) used in this step is usually 0.2-10 equivalents, preferably 1-3 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (9).

As the base used in this step, for example, tertiary aliphatic amine such as trimethylamine, triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, N-methylmorpholine, N-methylpyrrolidine, N-methylpiperidine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-ene (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] nona-5-ene (DEN) or the like, aromatic amine such as pyridine, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, quinoline or isoquinoline and the like, alkali metal such as metallic potassium, metallic sodium, metallic lithium and the like, alkali metal hydride such as sodium hydride, potassium hydride and the like, alkali metal alkyl compound such as butyllithium and the like, alkali metal alkoxide such as potassium-tert butylate, sodium ethylate or sodium methylate and the like, alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide, sodium hydroxide and the like, alkali metal carbonate such as potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate and the like are proposed. Wherein for example tertiary aliphatic amine, alkali metal hydride, alkali metal carbonate or alkali metal alkoxide is preferred, and in particular for example triethylamine, N,N-diisopropyl ethylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undeca-7-ene (DBU), sodium hydride or potassium carbonate, potassium-tert butylate, alkali metal alkoxide such as sodium ethylate or sodium methylate and the like are more preferred.

Amount of base used in this step is usually 0.2-10 equivalents, preferably 1-5 equivalents with respect to 1 equivalent of compound (9).

Reaction solvent used is not restricted in particular, provided it does not hinder the reaction. However, for example, inert solvent is preferred, and as embodiments for example, methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloromethane, trichloroethane, DMF, DMA, NMP, acetone, ethanol, isopropanol, tert butanol, tert amyl alcohol, ethyl acetate, methyl acetate, acetonitrile, benzene, xylene, toluene, 1,4,-dioxane, THF, dimethoxyethane or a mixed solvent thereof is proposed. DMF, DMA, NMP, acetonitrile, isopropanol, tert amyl alcohol and the like are preferred, and DMF or DMA and the like is more preferred.

The reaction time is usually 0.2-100, preferably 1-40 hours.

Usually the reaction temperature is -20 degrees to temperature of boiling point of solvent, preferably 0 degrees to temperature of boiling point of solvent.

Compound (I-5) in accordance with this invention obtained in this way can be isolated and purified by well known separation and refinement means, for example concentration, vacuum concentration, reprecipitation, solvent extraction, crystallization, chromatography and the like.

Substituted quinazoline or pyridopyrimidine derivative put forward by this invention can be present as pharmacologically acceptable salt, and, the aforesaid salt can be produced in accordance with normal methods using a compound of the aforesaid (I-3) (I-4) or (I-5), which are included in compound (I) in accordance with this invention.

Compound in accordance with this invention can be made into the pharmacologically acceptable salt or ester by conventional procedures, and moreover conversely can be converted to free compound from salt or ester in accordance with normal methods.

As the aforesaid acid addition salt, the acid addition salt which is for example hydrohalic acid salt such as hydrochloride, hydrofluoride, hydrobromide, hydroiodide or the like,

inorganic acid salt such as nitrate, perchlorate, sulfate, phosphate, carbonate or the like; or organic acid salt, lower alkyl sulfonic acid salt such as methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, ethanesulfonate or the like, aryl sulfonic acid salt such as benzenesulfonate, p-toluenesulfonate or the like, organic acid salt such as fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate, maleate or the like, and organic acid such as amino acid or the like such as glutamate, aspartate or the like may be proposed.

Moreover, when the compound of this invention has acidic group in the said group, for example, a carboxyl group or the like, the aforesaid compound may be converted to the corresponding pharmacologically acceptable salt by treating with base. As the aforesaid base addition salt, for example, alkali metal salt such as sodium, potassium and the like, alkaline earth metal salt such as calcium, magnesium and the like, ammonium salt, organic base such as guanidine, triethylamine, dicyclohexylamine and the like, may be proposed.

Furthermore, the compound of this invention may be present as arbitrary hydrate or solvate of the free compound or salt thereof.

Moreover, conversely, in accordance with normal methods, conversion can be carried out to free compound from salt or ester, too.

Moreover, stereoisomer such as optical isomer, diastereoisomer, geometric isomer or the like, or tautomer, of the compound in accordance with this invention may exist, depending on its substituents. These isomers may all be said to be included in the compounds in accordance with this invention. Furthermore, arbitrary mixtures of these isomers may also be said to be included in compounds in accordance with this invention.

When the compound of this invention is used clinically, it may be formulated pharmaceutically with pharmacologically acceptable additive added to suit the form of administration. As additive in such cases, various additive usually used in pharmaceutical preparation sphere can be used, for example gelatin, lactose, refined sugar, titanium oxide, starch, crystalline cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethylcellulose, maize starch, microcrystalline wax, white petrolatum, magnesium metasilicate aluminate, anhydrous calcium phosphate, citric acid, trisodium citrate, hydroxypropylcellulose,

sorbitol, sorbitan fatty acid ester, polysorbate, sucrose fatty acid ester, polyoxyethylene, hardened castor oil, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, light anhydrous silicic acid, talc, vegetable oil, benzyl alcohol, gum arabic, propylene glycol, polyalkylene glycol, cyclodextrin, hydroxypropyl cyclodextrin and the like may be proposed.

A mixture of the compound of this invention and the aforesaid additive may be used as solid preparation (tablet, encapsulated formulation, granule, powder, suppository or the like) or liquid preparation (syrup, elixir agent, injection agent or the like). These preparations may be prepared according to ordinary process in pharmaceutical preparation sphere. Moreover, liquid preparation may be one which is dissolved or suspended in water or other suitable vehicle at the time of use. Moreover, particularly in the case of injection agent, it may be dissolved or suspended in physiological saline or glucose liquid in accordance with requirements, and moreover, a buffer agent and preservative may be added. These preparations may contain the compound of this invention in proportions of 1.0-100 wt.%, preferably 1.0-60 wt.%.

The pharmaceutical formulation of the compound of this invention can for example be carried out according to the following Preparation Example.

#### Preparation Example 1

10 pts. of compound of Example 1 described subsequently, heavy magnesia 15 pts. and lactose 75 pts. are uniformly mixed and are made into 350 micrometer or less powder or fine granulate. This powder is introduced into capsule container, and encapsulated formulation is formed.

#### Preparation Example 2

45 pts. of compound of later described Example 1, starch 15 pts, lactose 16 pts, crystalline cellulose 21 pts, polyvinyl alcohol 3 pts. and distilled water 30 pts are uniformly mixed, and thereafter, the mixture is pulverized, granulated, and dried, thereafter, the granules were classified and thereby granules having size of a diameter of 1410-177  $\mu\text{m}$  are produced.

#### Preparation Example 3

Granules are produced by the same process as in Preparation Example 2, thereafter, calcium

stearate 3 pts. is added to this granule 96 pts., the mixture is compression-molded, and tablet of a diameter of 10 mm is produced.

#### Preparation Example 4

Crystalline cellulose 10 pts. and calcium stearate 3 pts. are added to 90 pts. of granules obtained by the process of Preparation Example 2, the mixture is compression-molded, and it is formed into tablet of a diameter of 8 mm. Thereafter, syrup gelatin, precipitated calcium carbonate mixed suspension is added to this, and sugar coated tablet is produced.

When the compound of this invention is used in clinical field, the dose and administration frequency thereof are different depending on the distinction of sex, age, body weight of the patient, severity of symptom, kind / range of target treatment effect or the like, however, in the case of oral administration, it is generally about 0.001-100mg/kg, preferably about 0.01-50mg/kg per day for an adult and is more preferably about 0.1-10 mg. There may be a case wherein the use of dose with the range beyond these limits is necessary.

As example of an appropriate quantity for oral administration, as single dosing or plurality of administrations of 2-4 times per day, it is from at least about 0.01 mg to at most 2.0 g. Preferably, the range of dose is from about 1.0 mg to about 200 mg by administration once or twice per day. More preferably, the range of dose is from about 10 mg to 100 mg by administration of once per day.

When intravenous administration or oral administration is used, a typical administration range is from about 0.001 mg about 100 mg with compound of formula (I) per 1 kg weight per day (preferably from 0.01 mg to about 10 mg) and more preferably it is from about 0.1 mg to 10 mg of compound of formula (I) per 1 kg weight per day.

As described earlier, the medicinal composition includes compound of formula (I) and pharmacologically acceptable carrier. The term "composition" includes a product formed by directly or indirectly combining, compounding or aggregating two or more arbitrary components, a product formed as a result of dissociation of one or more components, or a product formed as a result of other types of actions or interaction between components, as well as the active and inert component that constitute the carrier (including pharmaceutically

acceptable excipient).

A composition which is formed by combination with pharmacologically permitted carrier and which contains compound of formula (I) in an effective dose for therapy, prevention or delay the onset of type II diabetes mellitus, is preferred.

When an effective dose of compound in accordance with this invention is administered to mammals, more particularly to human, any appropriate administration route can be used. For example, oral, rectum, local, vein, eye, lung, nose or the like can be used. As examples of administrative forms, there are tablet, troche, powder, suspension, solution, encapsulated formulation, cream, aerosol or the like, and tablet for oral administration is preferred.

When a composition for oral administration is prepared, any kind of vehicle usually used for ordinary drug can be used, and for example there are water, glycol, oil, alcohol, flavor additive, preservation charges, coloring agent or the like, and when a liquid composition for oral administration is prepared, for example, suspension, elixir agent and solution are proposed, and as carrier, for example, starch, sugar, microcrystalline cellulose, diluent, granulating agent, lubricant, binding agent, disintegrating agent or the like are proposed. When a solid body composition for oral administration is prepared, for example, powder, encapsulated formulation, tablet or the like are proposed, and among these, a solid body composition for oral administration is preferred.

From the ease of administration, tablet and encapsulated formulation are the most useful oral administration forms. The tablet can be coated using standard aqueous or non-aqueous technique in accordance with requirements.

In addition to the aforesaid ordinary administrative forms, the compound associating with formula (I) can be administered with release regulation means and/or delivery apparatus in accordance with for example U.S. patent number 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123, 3,630,200 and 4,008,719.

As medicinal composition in accordance with this invention suitable for oral administration, an encapsulated formulation containing pre-determined quantity of active component as

powder, or granule, or a water soluble liquid, water insoluble liquid, emulsion of water-in-oil type emulsion or oil-in-water type emulsion, cachet agent or tablet can be nominated. Such composition can be prepared using any kind of process in pharmaceuticals, and all of the process includes a process in which the active component and a carrier comprising one or two or more necessary components are put together.

Generally, active ingredient and liquid carrier or well separated solid carrier or both are mixed thoroughly and uniformly, thereafter, composition is prepared by forming the product into suitable shape in accordance with requirements. For example, the tablet is in accordance with requirements prepared with 1 or more subspecies by compression and molding. Compression tablet is prepared by mixing in accordance with requirements mixed with binding agent, lubricant, inert excipient, detergent or dispersant, and by compressing the active component into arbitrary shape of powder, granules or the like. The formed tablet is prepared by molding a mixture wet powdery compound and inert liquid of diluent using a suitable machine.

Preferably each tablet includes active ingredient from about 1 mg to 1 g, and each cachet agent or encapsulated formulation includes active ingredient from about 1 mg to 500 mg.

Examples of administrative form of drug related to the compound of formula (I) are as follows.

**Table 1**

Suspension for injection (I. M.)

	mg/ml
Compound of formula (I)	10
Methyl cellulose	5.0
Tween 80	0.5
Benzyl alcohol	9.0
Benzalkonium chloride	1.0

Water used for injection is added, and the composition is made up to 1.0 ml.

**Table 2**

Tablet

	mg/tablet
Compound of formula (I)	25
Methyl cellulose	415
Tween 80	14.01
Benzyl alcohol	43.5
Total 500 mg.	

**Table 3**

Encapsulated formulation

	mg/capsule
Compound of formula (I)	25
Lactose powder	573.5
Magnesium stearate	1.5
Total 600 mg.	

**Table 4**

Aerazol

	per container
Compound of formula (I)	24 mg
Lecithin, NF Liq. Conc.	1.2 mg
Trichlorofluoromethane, NF	4.025 g
Dichlorodifluoromethane, NF	12.15 g

The compound of formula (I) can be used in combination with other agents used for therapy / prevention / delay of onset of type II diabetes mellitus in addition to the diseases or symptoms related to type II diabetes mellitus. The said other agents can be administered simultaneously to the compound of formula (I) or separately by usual administration route and the dose.

When the compound of formula (I) is used simultaneously with 1 or more agents, a medicinal composition including the compound of formula (I) and these other agents is



preferable. Accordingly, the medicinal composition in accordance with this invention also includes 1 or more active components in addition to the compound of formula (I). Examples of active components to be used in combination with the compound of formula (I) may not be limited to the followings, which may be administered separately or administered as the same medicinal composition.

- (a) Other glucokinase activator,
- (b) Biguanide (for example buformin, metformin, phenformin),
- (c) PPAR agonist (for example troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone),
- (d) Insulin,
- (e) Somatostatin,
- (f)  $\alpha$ -glucosidase inhibitor (for example Voglibose, miglitol, acarbose), and
- (g) Insulin secretion accelerating agent (for example acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibournuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glyburide, glyhex amide, glypin amide, phenbut amide, tolaz amide, tolbut amide, tolcycl amide, nateglinide, repaglinide).

Weight ratio of compound of formula (I) with respect to the second active ingredient changes in a wide range, and moreover, it depends on the effective dose of each active ingredient. Accordingly for example, when PPAR agonist is used in combination with compound of formula (I), the weight ratio with respect to PPAR agonist of compound of formula (I) is generally about 1000:1 – 1:1000 and is preferably about 200:1 – 1:200. The combination of the compound of formula (I) and other active ingredient are in the said range. However, in each case, the effective dose of each active ingredient should be used.

Ordinary physician, veterinarian or clinician can easily determine the effective drug dose necessary to prevent, inhibit or arrest the progress of the disease.

**Examples**

Below this invention is further described in greater detail by reference to Examples. However, this invention is not restricted in any way by these Examples.

As silica gel column chromatography in Examples, Wakogel (Registered Trade Name) C-300 made by Wako Junyaku Co. or KP-Sil (Registered Trade Name) Silica prepacked column made by Biotage Co. was used. As the thin layer chromatography for separation, Kieselgel TM60F254, Art. 5744 made by Merck Corp. was used. As basic silica gel column chromatography, Chromatorex (Registered Trade Name) NH (100-250 mesh or 200-350 mesh) made by Fuji Sylisia Chemicals Co. was used.

Mass spectrum was measured with electro spray ionization method (ESI) or atmospheric pressure chemical ionization (APCI) using micromass ZQ made by Waters Co.

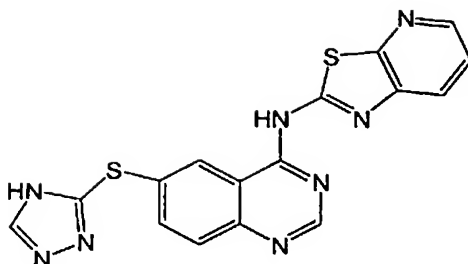
NMR spectrum was measured using Gemini-200 (200MHz; Varian), Gemini-300 (300MHz; Varian), Mercury 400 (400MHz; Varian) or Inova 400 (400MHz; Varian) type spectrometer, and as an internal standard, dimethylsulfoxide when measurement carried out with heavy dimethyl sulphoxide solution, and the total  $\delta$  value was shown with ppm.

The meanings of abbreviation in Examples are shown below.

i-Bu: isobutyl group  
n-Bu: n-butyl group  
t-Bu: t-butyl group  
Me: methyl group  
Et: ethyl group  
Ph: phenyl group  
i-Pr: isopropyl group  
n-Pr: n-propyl group  
CDCl<sub>3</sub>: deuterated chloroform  
CD<sub>3</sub>OD: deuterated methanol  
DMSO-d<sub>6</sub>: heavy dimethyl sulphoxide

The meanings of abbreviation in nuclear magnetic resonance spectrum are shown below.

s: singlet  
d: doublet  
dd: double doublet  
t: triplet  
m: multiplet  
br: broad  
q: quartet  
J: coupling constant  
Hz: hertz

**Example 1**

[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine  
4-chloro-6-iodo-quinazoline 1.00 g (3.44 mmol) and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 0.70 g (4.64 mmol) were heated with stirring in phenol (10 ml) at 135°C for four hours. Chloroform was added to the reaction liquor and washed with 1N-sodium hydroxide aqueous solution. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 50 : 1) and (6-iodo-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 486 mg (yield: 35 %) was obtained as a yellow solid.

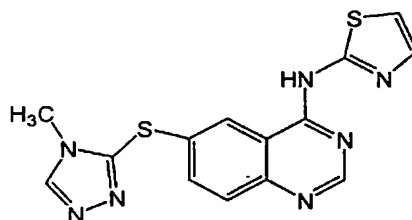
Into N,N-dimethylacetamide solution (2 ml) of the obtained iodo body 80 mg (0.197 mmol) were added copper iodide 38 mg (0.197 mmol), cesium carbonate 128 mg (0.394 mmol) and 3-mercapto-1,2,4-triazole 30 mg (0.295 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 140°C for five hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using thin layer silica gel chromatography (chloroform : methanol = 8 : 1) and the title compound 15 mg (yield: 20 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR(COC13)  $\delta$ : 7.43-7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.69 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 379 (M+H)+.

Using the same process as in aforesaid Example 1, compounds of Examples 2-21 were obtained. Below analysis data of these compounds is shown.

### Example 2



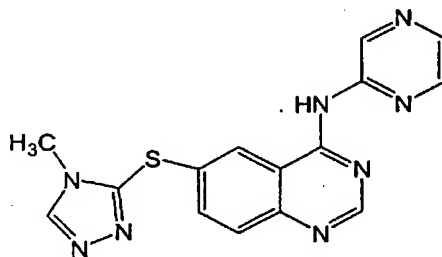
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine.

The compound of Example 2 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-thiazole and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 8.00-8.35 (2H, m), 8.49 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 342 (M+H)+.

### Example 3



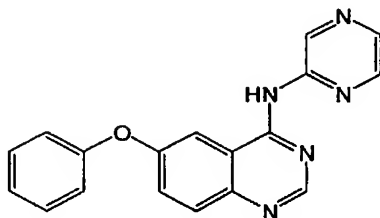
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine.

The compound of Example 3 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-pyrazine and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.68 (3Hx2/3, s), 3.70 (3Hx1/3, s), 7.38-7.70 (2Hx2/3, m), 7.77-7.98 (2Hx1/3, m), 8.03-8.62(4H, m), 8.62 (1Hx2/3, brs), 8.70 (1Hx2/3, brs), 8.99 (1Hx1/3, brs), 10.00 (1Hx1/3, brs).

ESI-MS (m/e): 337 (M+H)+.

#### Example 4



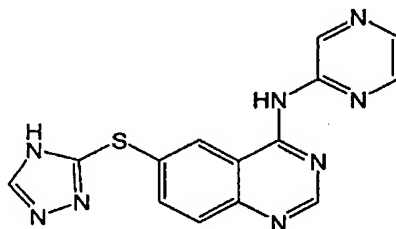
#### (6-phenoxy quinazolin-4-yl)-pyrazine-2-yl-amine

The compound of Example 4 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-pyrazine and phenol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.06-7.20 (2H, m), 7.35-7.52 (3H, m), 7.60-8.30 (5H, m), 8.37 (1Hx1/2, brs), 8.62 (1Hx1/2, brs), 8.89 (1Hx1/2, brs), 10.07 (1Hx1/2, brs).

ESI-MS (m/e): 316 (M+H) +.

#### Example 5

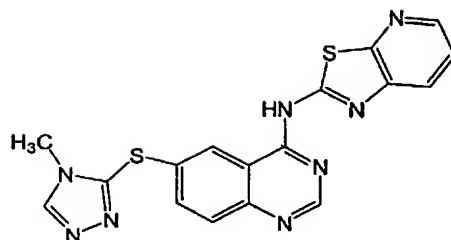


#### [6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine

The compound of Example 5 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-pyrazine and 3-mercapto-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.85-7.98 (2H, m), 8.04-8.60 (4H, m), 8.63 (1Hx1/3, brs), 8.74 (1Hx1/3, brs), 8.85 (1Hx2/3, brs), 9.95 (1Hx2/3, brs).

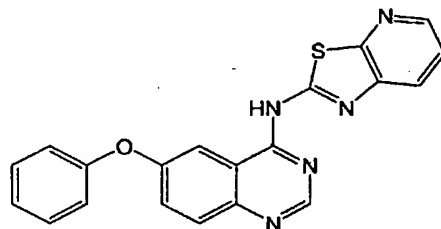
ESI-MS (m/e): 323 (M+H)+.

**Example 6**[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 6 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.70-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.57 (1H, s).

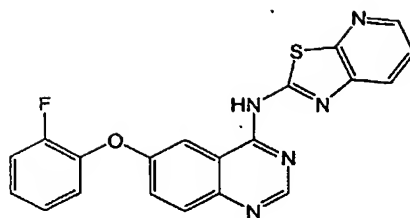
ESI-MS (m/e): 393 (M+H)+.

**Example 7**(6-phenoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 7 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and phenol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.07-7.27 (3H, m), 7.32-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz).

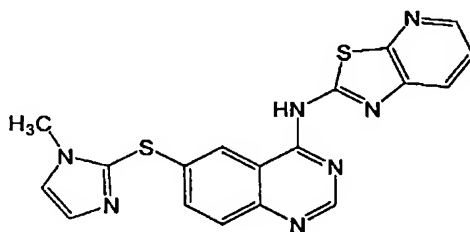
ESI-MS (m/e): 372 (M+H)+.

**Example 8****[6-(2-fluorophenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 8 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 2-fluorophenol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.19-7.77 (6H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, br-d, J = 7.5 Hz), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, m).

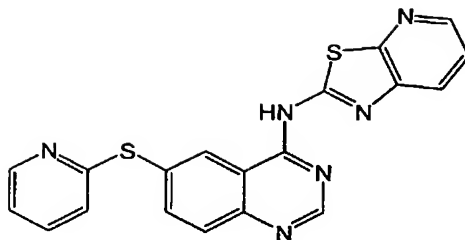
ESI-MS (m/e): 390 (M+H)+.

**Example 9****[6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 9 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 2-mercapto-1-methyl-imidazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.74 (3H, s), 7.15 (1H, brs), 7.41 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.43-8.00 (3H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.40-8.52 (2H, m).

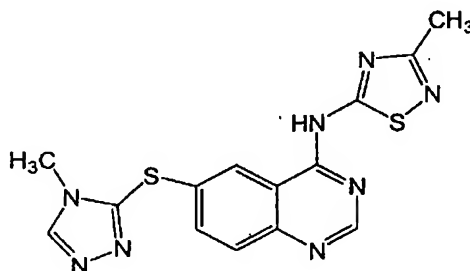
ESI-MS (m/e): 392 (M+H)+.

**Example 10**[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 10 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 2-mercaptopyridine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.04-7.16 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, br-d, J = 8.7), 7.90-8.04 (2H, m), 8.29 (1H, brs), 8.41-8.52 (2H, m), 8.33 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

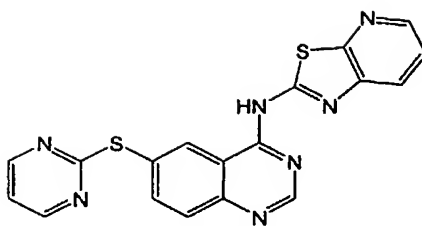
**Example 11**[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-(3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine)

The compound of Example 11 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 5-amino-2-methyl-1,2,4-thiadiazole and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 357 (M+H)<sup>+</sup>.

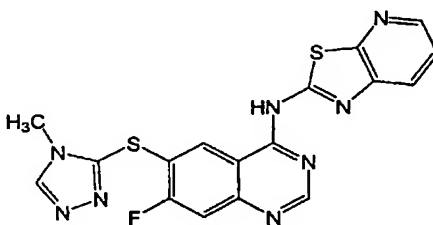


**Example 12****[6-(pyrimidin-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 12 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 2-mercaptopyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.07 (1H, t, J = 4.8), 7.39 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.80-8.12 (3H, m), 8.40-8.60 (4H, m), 8.78 (1H, m).

ESI-MS (m/e): 390 (M+H) +.

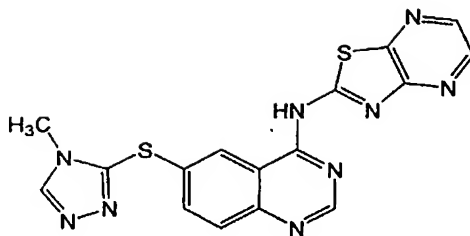
**Example 13****[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 13 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-7-fluoro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.59 (1H, br-d, J = 11.1 Hz), 7.98 (1H, br-d, J = 8.1 Hz), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br-d, J = 4.8 Hz), 8.60-8.90 (2H, m).

ESI-MS (m/e): 411 (M+H) +.

**Example 14**



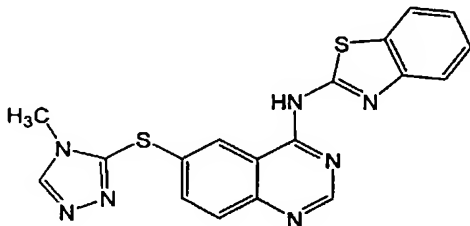
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [4,5-b] pyrazine-2-yl-amine

The compound of Example 14 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyrazine-2-yl-amine and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.72 (3H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.77 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 394 (M+H)+.

**Example 15**

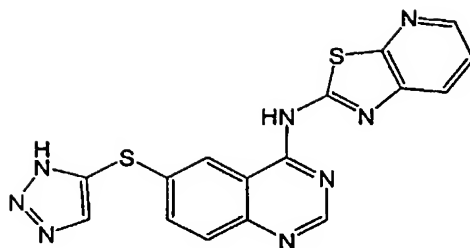


Benzthiazol-2-yl-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine

The compound of Example 15 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-benzothiazole and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 392 (M+H)+.

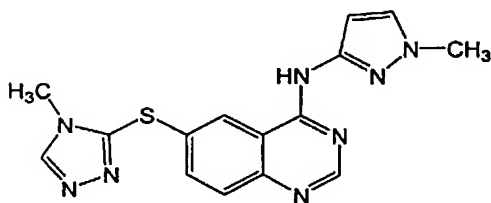
**Example 16**

[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 16 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3H-[1,2,3] triazole-4-thiol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.65-7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.39-8.60 (3H, m).

ESI-MS (m/e): 379 (M+H)<sup>+</sup>.

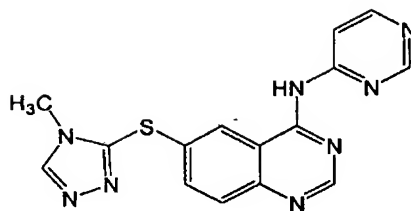
**Example 17**

(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl] one amine

The compound of Example 17 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 3-amino-1-methyl-1H-[1,2] pyrazole and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74(3H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.78 (1H, s).

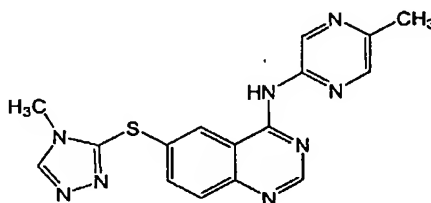
ESI-MS (m/e): 339 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 18**[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 18 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 4-aminopyrimidine and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.87 (1H, s).

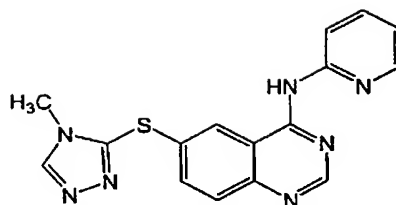
ESI-MS (m/e): 336 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 19**(5-methyl-pyrazine-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine

The compound of Example 19 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-5-methylpyrazine and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.44 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.83 (1H, s), 9.35 (1H, s).

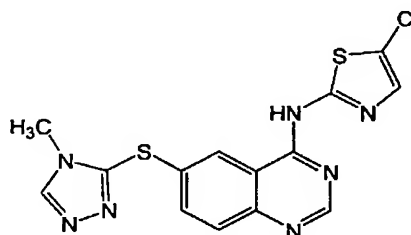
ESI-MS (m/e): 351 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 20**[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 20 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-aminopyridine and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26-8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 336 (M+H)<sup>+</sup>.

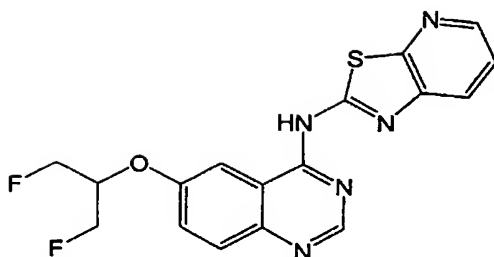
**Example 21**(5-chloro-thiazol-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine

The compound of Example 21 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-iodo-quinazoline, 2-amino-5-chloro thiazole and 3-mercapto-4-methyl 1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.70-7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.68 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 376 (M+H)<sup>+</sup>.

## Example 22

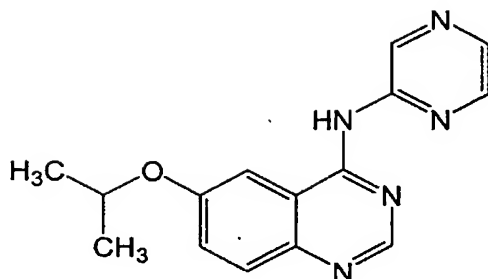


[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine  
4-chloro-6-hydroxy-quinazoline 500 mg (2.78 mmol), 1,3-difluoro-2-propanol 800 mg (8.33 mmol) and triphenylphosphine 2.18 g (8.33 mmol) were dissolved in THF 30 ml, and diethylazo dicarboxylate 3.62 g (8.33 mmol) was added at room temperature. The reaction liquor was stirred at room temperature for further three hours, and thereafter, saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 2) and 4-chloro-6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazoline 530 mg (yield: 74 %) was obtained as a yellow solid.

The obtained chloro body 38 mg (0.147 mmol) and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 22 mg (0.147 mmol) were heated with stirring in phenol (0.2 ml) at 140°C for two hours. Chloroform was added to the reaction liquor and the reaction liquor was washed with 1N-sodium hydroxide aqueous solution. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using thin layer silica gel chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1) and the title compound 15 mg (yield: 27 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

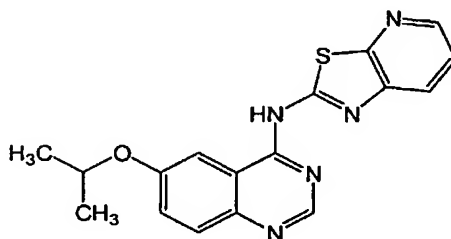
ESI-MS (m/e): 374 (M+H)+.

**Example 23**(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazine-2-yl-amine

The compound of Example 23 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 2-propanol and 2-aminopyrazine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.70-4.90 (1H, m), 7.19-7.68 (2H, m), 7.89-8.08 (1Hx3/2, m), 8.18-8.40 (2H, m), 8.71 (1Hx1/2, brs), 8.83 (1Hx1/2, brs), 10.10 (1Hx1/2, brs).

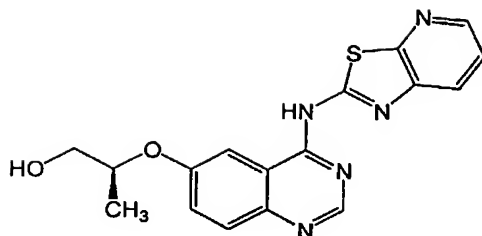
ESI-MS (m/e): 282 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 24**(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 24 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 2-propanol and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.85 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, brs), 7.90 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.20 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 4.0 Hz).

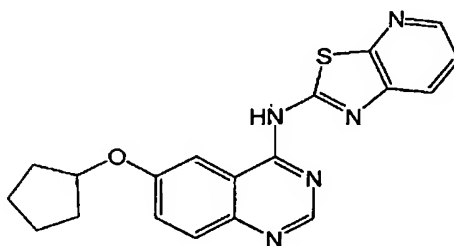
ESI-MS (m/e): 338 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 25**[6-(2-hydroxy-(1S)-methyl-ethoxy-quinazolin-4-yl)]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 25 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, (2S)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-propanol and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  : 1.35 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.61-3.67 (2H, m), 4.75 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 9.27 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 354 (M+H)+.

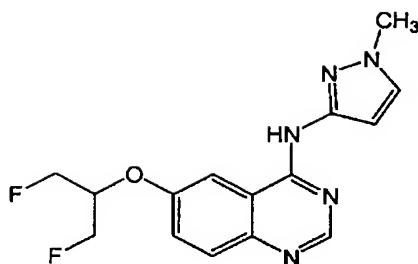
**Example 26**(6-cyclopentyl oxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 26 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, cyclopentanol and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.69-2.05 (8H, m), 5.00 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, brs), 8.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 364 (M+H)+.

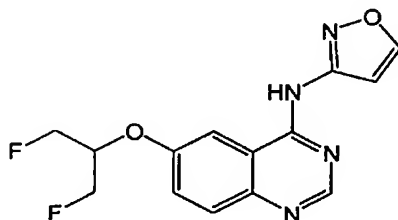


**Example 27**[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 27 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-amino-1-methyl-1H-[1,2] pyrazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 4.74-4.85 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s).

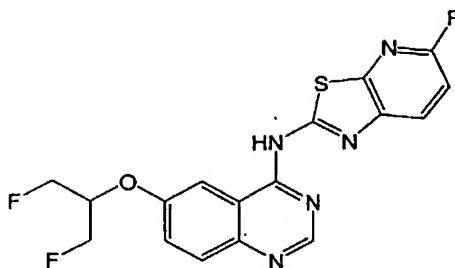
ESI-MS (m/e): 307 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 28**[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-isoxazol-3-yl-amine

The compound of Example 28 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 1,3-difluoro-2-propanol and 3-aminoisoxazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 4.72-4.84 (2H, m), 4.85-4.88 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8-8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.69 (1H, s).

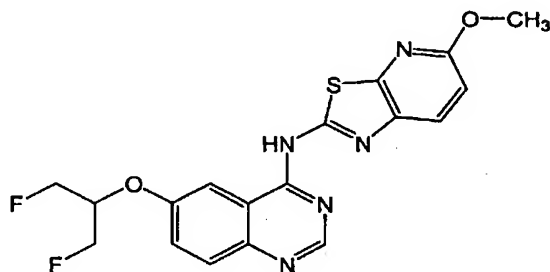
ESI-MS (m/e): 307 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 29**[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl)-amine

The compound of Example 29 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 1,3-difluoro-2-propanol and 5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.20 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 392 (M+H)+.

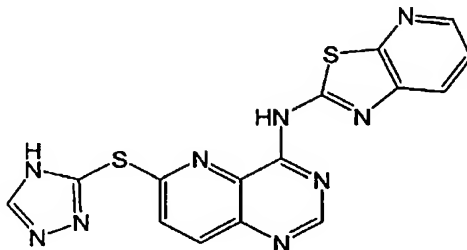
**Example 30**[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl)-amine

The compound of Example 29 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline, 1,3-difluoro-2-propanol and 5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridine.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$  : 4.04 (3H, s), 4.70-4.75 (2H, m), 4.80-4.86 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78-7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.80 (1H, s).

ESI-MS ( $m/e$ ): 404. ( $M+H$ ) $^+$ .

### Example 31



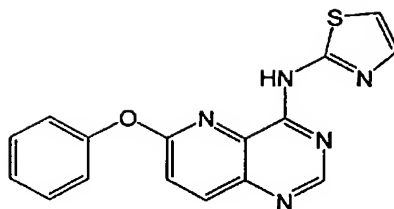
6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine 100 mg (0.503 mmol) and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 76 mg (0.503 mmol) were heated with stirring in phenol (0.3 ml) at 140°C for two hours. Ethyl acetate was added to the reaction liquor, and furthermore the formed solid was purified using thin layer silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1), and (6-chloro-pyrido [3-2-d] pyrimidine-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 78 mg (yield: 45 %) was obtained as a yellow solid.

Into N,N-dimethylacetamide solution (1 ml) of the obtained chloro body 25 mg (0.080 mmol) were added DBU 18 mg (0.120 mmol) and 3-mercapto-1,2,4-triazole 12 mg (0.120 mmol) and thereafter, the mixture was stirred at 140°C for 3 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure and thereafter the obtained residue was refined using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 4 mg (yield: 13 %) was obtained as a yellow solid.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$  : 7.70 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 8.61-8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s).

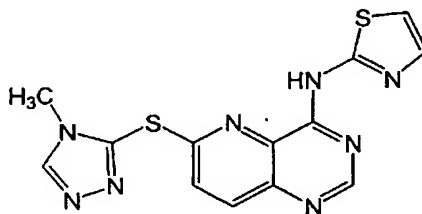
ESI-MS ( $m/e$ ): 380 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Example 32**(6-phenoxy-pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl)-thiazol-2-yl-amine

The compound of Example 32 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine, 2-aminothiazole and phenol.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.48-7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s).

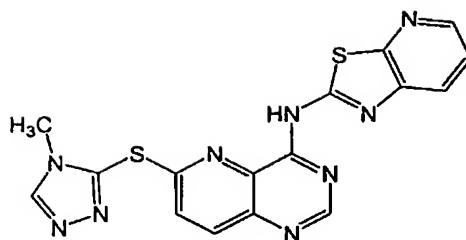
ESI-MS (m/e): 322 (M+H)+.

**Example 33**[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine

The compound of Example 33 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine, 2-aminothiazole and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.82 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.89 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 343 (M+H)+.

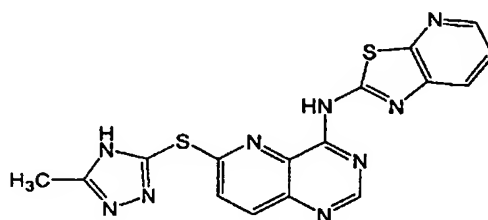
**Example 34**

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 34 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 394 (M+H)+.

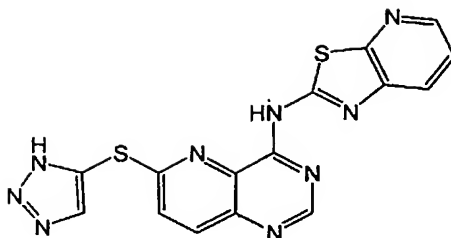
**Example 35**

[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 35 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3-mercapto-5-methyl-1,2,4-triazole.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 394 (M+H)+.

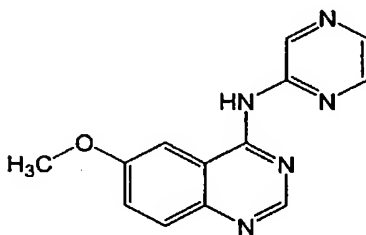
**Example 36**

Thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-amine

The compound of Example 36 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 3H-[1,2,3] triazole-4-thiol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.42 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, brs), 8.90 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 380 (M+H)+.

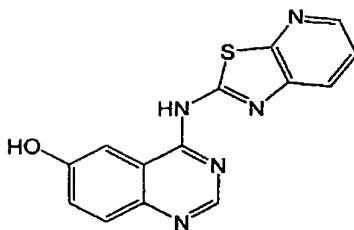
**Example 37**

(6-methoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazine-2-yl-amine

The compound of Example 37 was produced by the process used for production of (6-iodo-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 4-chloro-6-methoxy-quinazoline and 2-aminopyrazine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.99 (3Hx1/2, s), 4.01 (3Hx1/2, s), 7.14-8.35 (5H, m), 8.39 (1Hx1/2, brs), 8.72 (1Hx1/2, brs), 8.85 (1Hx1/2, brs), 10.10 (1Hx1/2, brs).

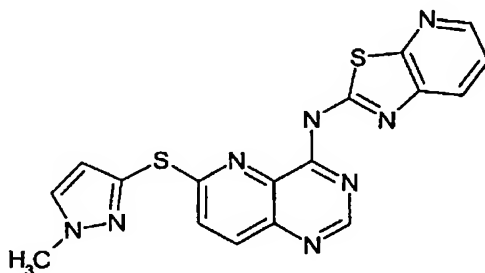
ESI-MS (m/e): 255 (M+H)+.

**Example 38**(6-hydroxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 38 was produced by the process used for production of (6-iodo-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure, using 6-acetoxy-4-chloro-quinazoline and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  : 7.49-7.53 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 7.98 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 10.31 (1H, s).

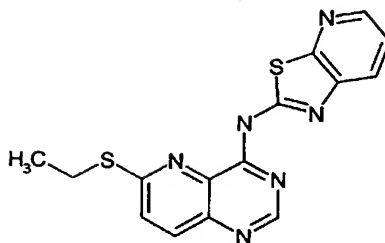
ESI-MS (m/e): 296 (M+H)+.

**Example 39**6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 39 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-1-methylpyrazole, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 4.09 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4-8, 1.6 Hz), 8.92 (1H, s).

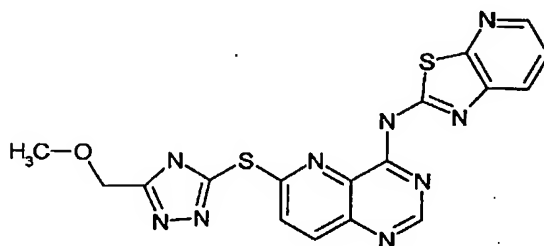
ESI-MS (m/e): 393 (M+H)+.

**Example 40**(6-ethyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 40 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using ethanethiol, 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.53 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.95 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 341 (M+H)+.

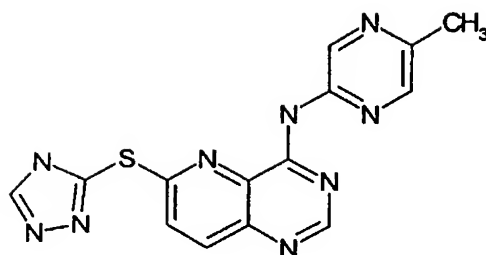
**Example 41**(5-methoxymethyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 41 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-5-methoxymethyl [1,2,4] triazole, 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine and thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD). δ : 3.55 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J = 8.0-4.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.96 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 424 (M+H)+.



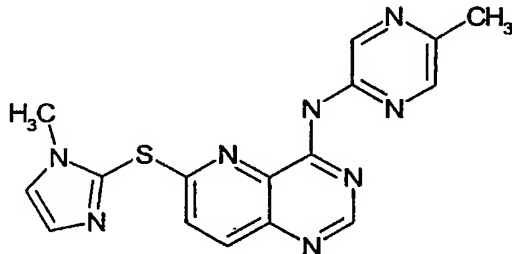
**Example 42**

(5-methylpyrazine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 42 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-[1,2,4] triazole, 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine and 2-amino-5-methyl-pyrazine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.60 (3H, s), 7.64 (1H, d, J = 9.20 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.20 Hz), 8.23 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.88 (1H, d, J = 1-6 Hz).

ESI-MS (m/e): 338 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 43**

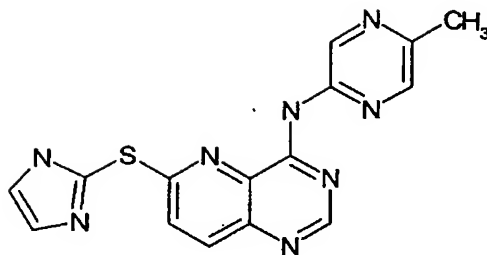
6-(1-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 43 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-1-methyl imidazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.85 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 351 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 44**



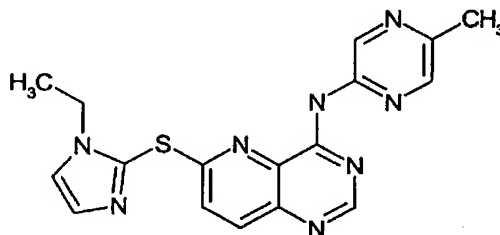
6-(imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 44 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercaptoimidazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.59 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 337 (M+H)+.

**Example 45**



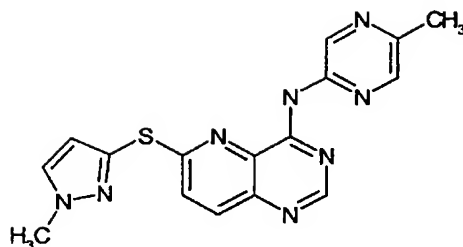
6-(1-ethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine.

The compound of Example 45 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1-ethyl-2-mercaptoimidazole, 2-amino-5-methyl-pyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.59 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.83 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 365 (M+H)+.

**Example 46**



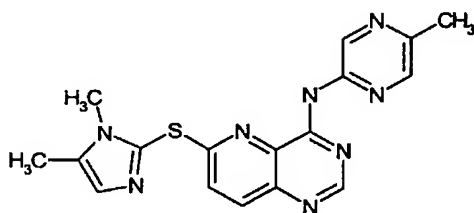
(5-methylpyrazine-2-yl)-6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 46 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-1-methylpyrazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.59 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.85 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 351 (M+H)+.

**Example 47**

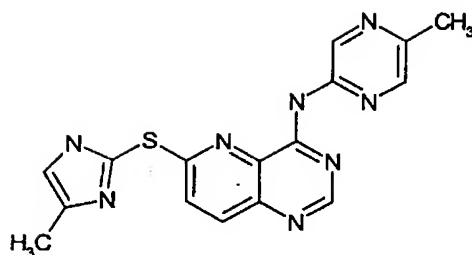


6-(1,5-dimethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 47 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-1,5-dimethylimidazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.84 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 365 (M+H)+.

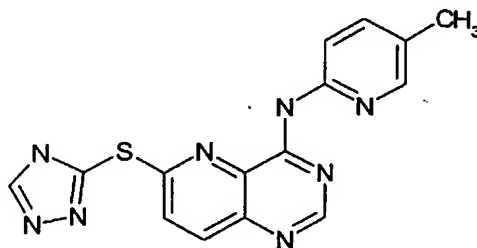
**Example 48**

6-(4-methylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine.

The compound of Example 48 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-4-methylimidazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, J = 1.2 Hz).

ESI-MS (m/e): 351 (M+H)+.

**Example 49**

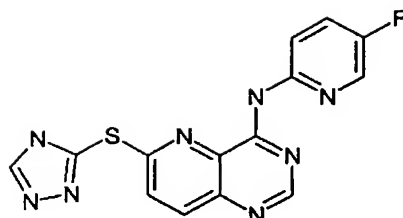
(5-methylpyridine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 49 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-[1,2,4] triazole, 2-amino-5-methylpyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.28 (3H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 337 (M+H)+.

**Example 50**



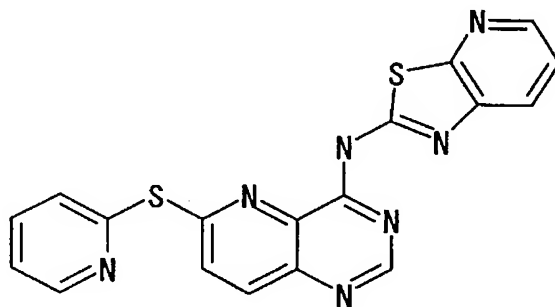
(5-fluoropyridine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl) sulphanyl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 50 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-[1,2,4] triazole, 2-amino-5-fluoropyridine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.51-7.60 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, s), 8.77-8.81 (1H, m).

ESI-MS (m/e): 341 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Example 51



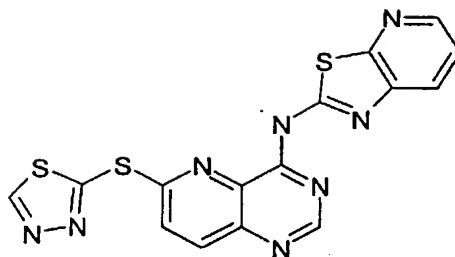
[6-(pyridin-2-yl) sulphanyl]-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 51 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-pyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.45 (2H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82-7.87 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48-8.50 (1H, m), 8.67-8.69 (1H, m), 8.97 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Example 52



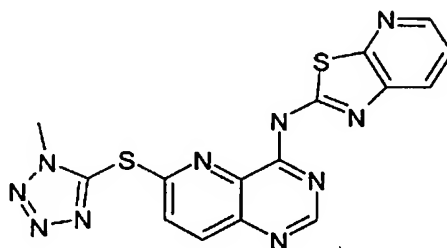
[6-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 52 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-[1,3,4] thiadiazole, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.46 (1H, dd,  $J$  = 4.8, 8.4 Hz), 7.91 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.10 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 8.4 Hz), 8.29 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.53 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 4.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.52 (1H, s).

ESI-MS ( $m/e$ ): 397 (M+H)+.

### Example 53



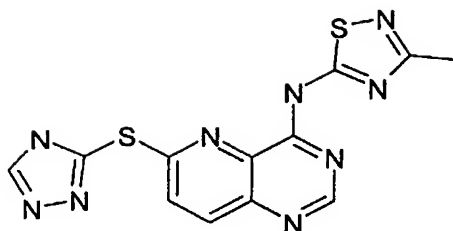
[6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 53 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazole, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  4.15 (3H, s), 7.56 (1H, dd,  $J$  = 4.6, 8.2 Hz), 7.96 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.19-8.22 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.52 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 4.6 Hz), 9.03 (1H, s).

ESI-MS ( $m/e$ ): 395 (M+H)+.

### Example 54



[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine

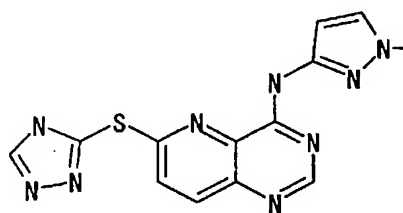
The compound of Example 54 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole 54 mg (0.54 mmol) and (6-chloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl)-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine 100 mg (0.36 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (3 ml) of potassium t-butoxide 80 mg (0.72 mmol) and thereafter, the mixture was stirred at 130°C for 16 hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 3 mg (yield: 2 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.53 (3H, s), 7.61 (1H, s), 8.25-8.27 (2H, m), 8.94 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 344 (M+H)+.

**Example 55**



[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

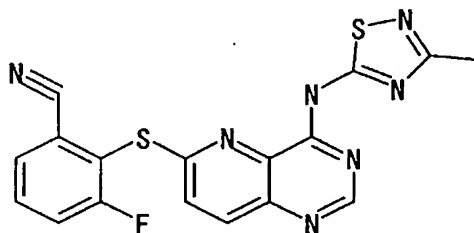
The compound of Example 55 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-[1,2,4] triazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole 128 mg (1.27 mmol) and (6-chloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl)-3-amino-1-methyl-1H-pyrazole 110 mg (0.42 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (5 ml) of potassium t-butoxide 120 mg (1.06 mmol) and thereafter, the mixture was stirred at 130°C for five hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 57 mg (yield: 33 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, 3.6 Hz = d), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.73 (1H, s), 8.84 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 326 (M+H)+.

#### Example 56



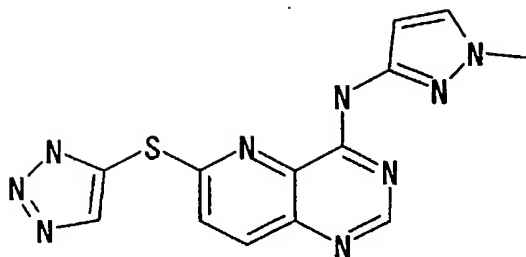
[6-(3-fluorobenzonitrile-2-yl)thiophenyl]pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 56 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-fluoro-2-mercapto-benzonitrile, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.59 (3H, s), 7.59-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.98 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 396 (M+H)+.



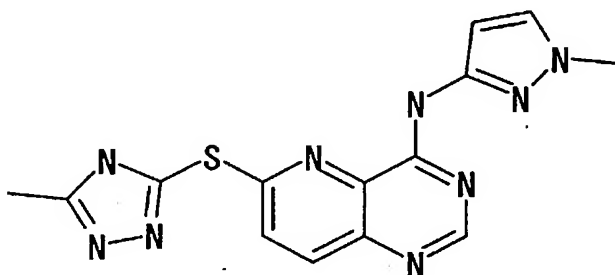
**Example 57**

[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazole-3-yl)-amine

The compound of Example 57 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4-mercapto-3H-[1,2,3] triazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.98-8.00 (2H, m), 8.69 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 326 (M+H)+.

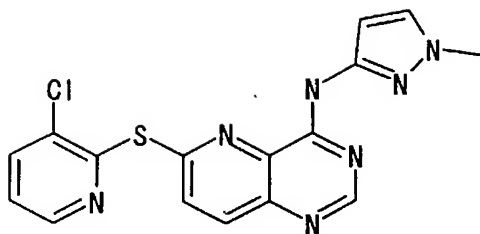
**Example 58**

[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 58 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-5-methyl-4H-[1,2,4] triazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.57 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 340 (M+H)+.

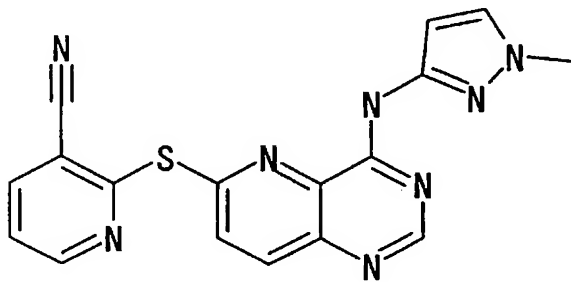
**Example 59**

[6-(3-chloro-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 59 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-chloro-2-mercapto-pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 2-3 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 4.5, 1.6 Hz), 8.75 (1H, s), 9.24 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 370 (M+H)+.

**Example 60**

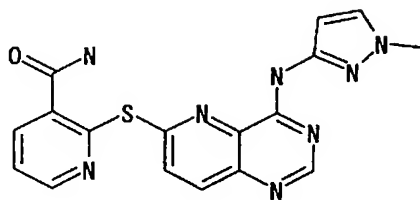
[6-(3-cyano-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 60 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-cyano-2-mercapto-pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.63-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48-8.50 (1H, m), 8.76 (1H, s), 8.79-8.79 (1H, m).

ESI-MS (m/e): 361 (M+H)+.

### Example 61



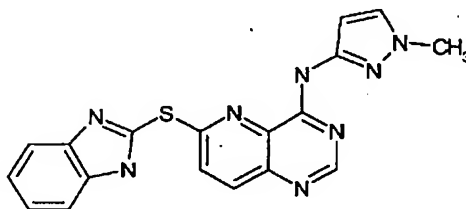
6-(3-amide-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 61 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-carbamoyl-2-mercapto-pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.80 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 379 (M+H)+.

### Example 62



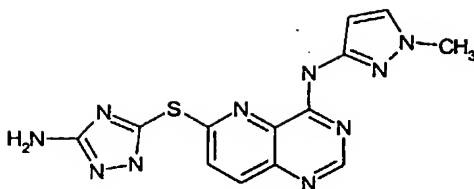
6-(1H-benzimidazol-2-yl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 62 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-1H-benzimidazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.75 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 375 (M+H)+.

### Example 63



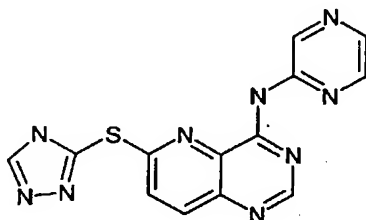
6-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl) sulphanyl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 63 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 5-amino-3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.63 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 341 (M+H).

### Example 64

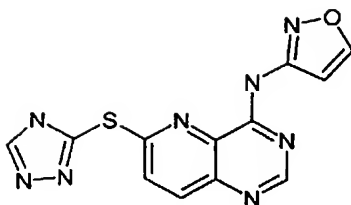


N-pyrazine-2-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 64 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole, 2-amino-pyrazine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.99 (1H, s).

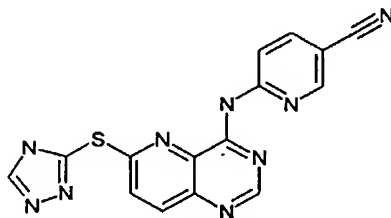
ESI-MS (m/e): 324 (M+H).

**Example 65**N-isoxazol-3-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine

The compound of Example 65 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole, 3-aminooxazole and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.37 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1-6 Hz), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, s).

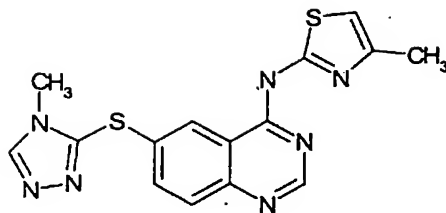
ESI-MS (m/e): 313 (M+H).

**Example 66**6-([6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl] amino} nicotino nitrile

The compound of Example 66 was produced by the same process as in Example 31, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4H-[1,2,4] triazole, 2-amino-5-cyano-pyridine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.72-7.75 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.39-8.41 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.85-8.93 (2H, m), 9.62 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 348 (M+H).

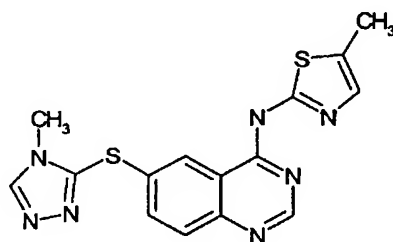
**Example 67**

(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 67 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4-methyl-[1,2,4] triazole, 2-amino-4-methyl-1,3-thiazole and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>). δ : 2.40 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.64 (2H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 354 (M+H)+.

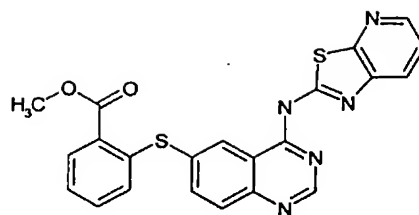
**Example 68**

(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 68 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-mercapto-4-methyl-[1,2,4] triazole, 2-amino-5-methyl-1,3-thiazole and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.43 (3H, s), 3.65 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.62 (2H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s).

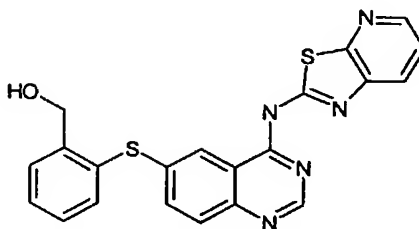
ESI-MS (m/e): 354 (M+H)+.

**Example 69****6-(methyl benzoate-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 69 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-methyl benzoate ester, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.02-8.08 (4H, m), 8.45-8.46 (1H, s), 8.78 (1H, s).

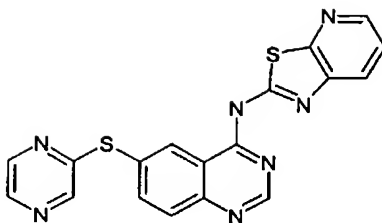
ESI-MS (m/e): 446 (M+H)+.

**Example 70****6-(2-hydroxymethyl phenyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 70 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-hydroxymethyl-thiophenol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 4.83 (2H, s), 7.32 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.4.6-7.48 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 8.67 (1H, brs).

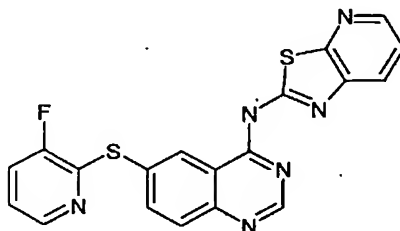
ESI-MS (m/e): 418 (M+H)+.

**Example 71**6-(pyrazin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 71 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-pyrazine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  : 7.51-7.54 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.07-8.34 (3H, m), 8.48-8.52 (3H, m), 8.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.99 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 390 (M+H)+.

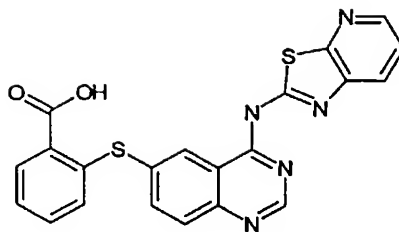
**Example 72**6-(3-fluoropyridin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 72 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-fluoro-2-mercapto-pyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4,6-dichloro-pyrido [3,2-d] pyrimidine.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.21-7.25 (1H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.21-8.24 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.6 Hz).

ESI-MS (m/e): 407 (M+H)+.

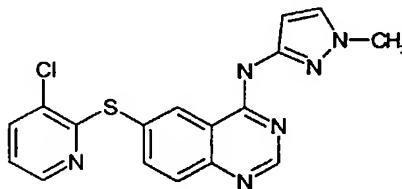


**Example 73****6-(benzoate-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 73 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-mercapto-benzoic acid, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  : 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.95-8.08 (4H, m), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.90 (1H, brs), 9.13 (1H, s).

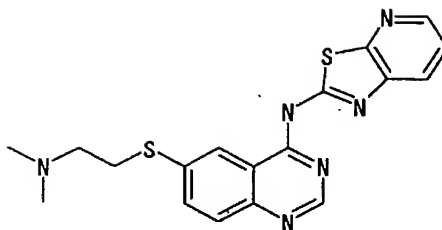
ESI-MS (m/e): 432 (M+H) +.

**Example 74****6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 74 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-chloro-2-mercapto-pyridine, 3-amino-1-methylpyrazole and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.88 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07-7.10 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.69 (1H, s).

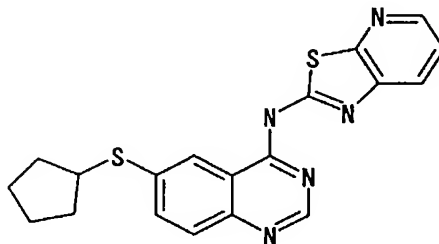
ESI-MS (m/e): 369 (M+H)+.

**Example 75****[6-(2-dimethylamino-ethyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 75 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-dimethylamino ethanethiol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  2.86 (6H, s), 3.36-3.38 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.69 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.58 (1H, s).

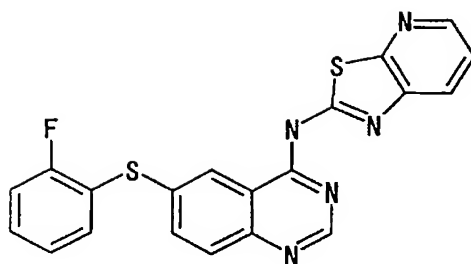
ESI-MS (m/e): 383 (M+H)+.

**Example 76****[6-(cyclopentyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine**

The compound of Example 76 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using cyclopentane thiol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  1.57-1.78 (6H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.94 (1H, s).

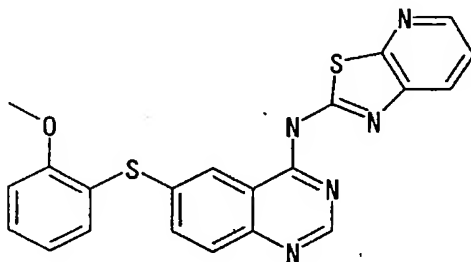
ESI-MS (m/e): 380 (M+H)+.

**Example 77**[6-(2-fluorophenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 77 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluorothiophenol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.26-7.30 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.46-7.52 (3H, m), 7.56-7.84 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.45-8.50 (1H, m), 8.72-8.88 (1H, m), 8.93 (1H, s).

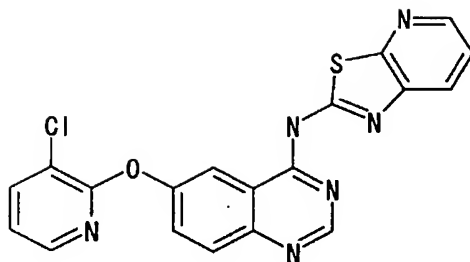
ESI-MS (m/e): 406 (M+H)+.

**Example 78**[6-(2-methoxyphenyl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 78 was produced by the same process as in Example 1, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-methoxythiophenol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-iodo quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  3.83 (3H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.48-8.54 (1H, m), 8.72-8.78 (1H, m), 8.92-8.99 (1H, m).

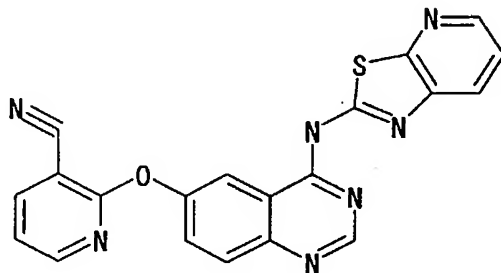
ESI-MS (m/e): 418 (M+H)+.

**Example 79**[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 79 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.30 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08-8.10 (1H, m), 8.15-8.20 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 407 (M+H)+.

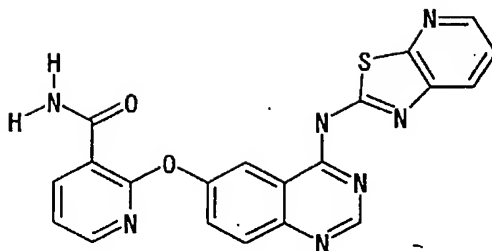
**Example 80**[6-(3-cyanopyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 80 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-cyano-2-chloropyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.41 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 7.94-8.02 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.44 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 8.64 (1H, s), 8.98 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 398 (M+H)+.

**Example 81**



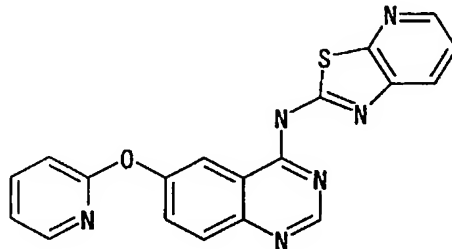
[6-(3-carboxamide pyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 81 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-carbamoyl-2-chloropyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.30-7.33 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.23-8.27 (2H, m), 8.40-8.44 (1H, m), 8.50-8.56 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m).

ESI-MS (m/e): 416 (M+H)+.

**Example 82**



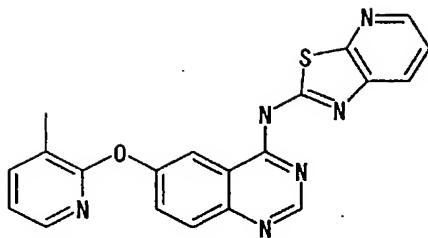
[6-(pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

Compound of Example 82 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoropyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7.24-7.27 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.0$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.50-8.51 (2H, m), 8.99 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 373 (M+H)+.

**Example 83**



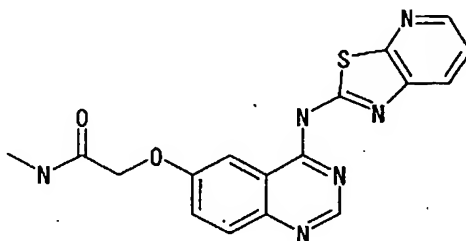
[6-(3-methylpyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 83 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-methylpyridine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  2.45 (3H, s), 7.19-7.22 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.93-7.95 (2H, m), 8.03-8.06 (2H, m), 8.34-8.35 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 9.10 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 387 (M+H)+.

**Example 84**

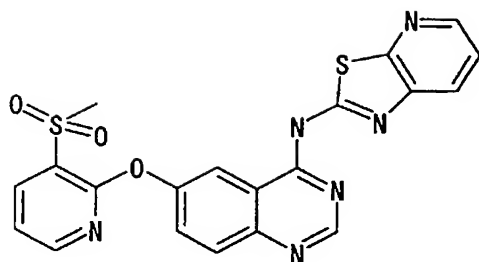


[6-(methylcarbamoyl-methyl oxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 84 was produced by the same process as in Example 22, a process-based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-hydroxy-N-methyl-acetamide, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  2.73 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.72 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12-8.13 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.92 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 367 (M+H)+.

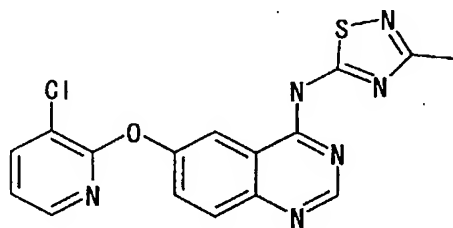
**Example 85**

[6-(3-methylsulfonyl pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

The compound of Example 85 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-methylsulfonyl pyridine.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  3.55 (3H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 7.96-8.10 (3H, m), 8.44 (1H, dd, J = 2.0, 7.6 Hz), 8.48-8.51 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.01 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 451 (M+H)+.

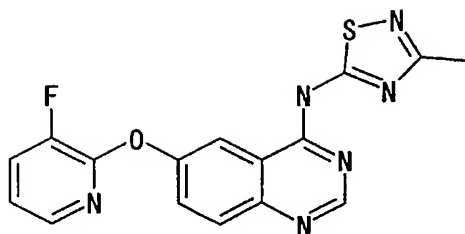
**Example 86**

[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 86 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.58 (3H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.04-8.08 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.98 (1H, s).

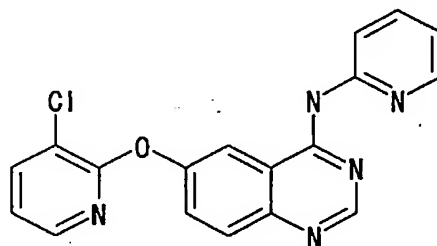
ESI-MS (m/e): 371 (M+H)+.

**Example 87**[6-(3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-3-methyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 87 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-fluoropyridine, 5-amino-3-methyl-[1,2,4]thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.56 (3H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.99 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 355 (M+H)+.

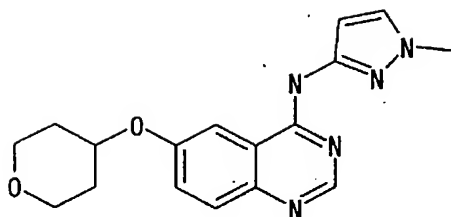
**Example 88**[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-pyridine-2-yl-amine

The compound of the Example was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 2-aminopyridine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.07 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.25-7.25 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.07-8.10 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.78 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 350 (M+H)+.

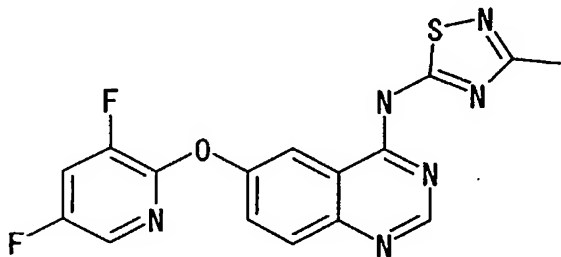


**Example 89**[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 89 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4-hydroxy-tetrahydro-2H-furan, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.79-1.82 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.97-4.03 (2H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.60 (1H, s).

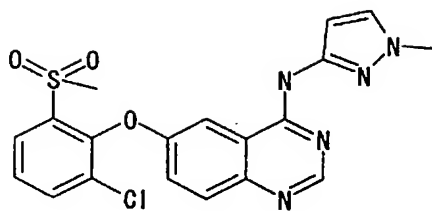
ESI-MS (m/e): 326 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 90**[6-(3,5-difluoro pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 90 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3,5-trifluoropyridine, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.59 (3H, s), 7.47-7.49 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.00 (1H, s).

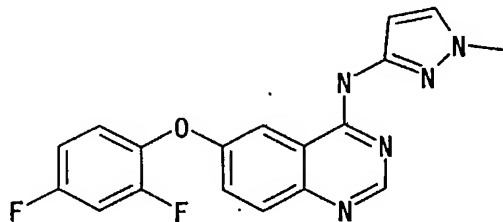
ESI-MS (m/e): 373 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 91**6-(2-chloro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) - amine

The compound of Example 91 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-dichloro-3-methylsulfonyl benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.79 (2H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.63 (1H, s).

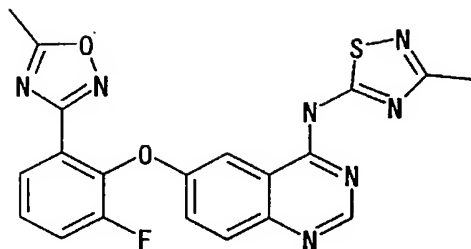
ESI-MS (m/e): 430 (M+H)+.

**Example 92**[6-(2,4-difluoro phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 92 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2,4-trifluorobenzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 6.86-7.00 (3H, m), 7.19-7.34 (2H, m), 7.57-7.795 (3H, m), 8.77 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 354 (M+H)+.

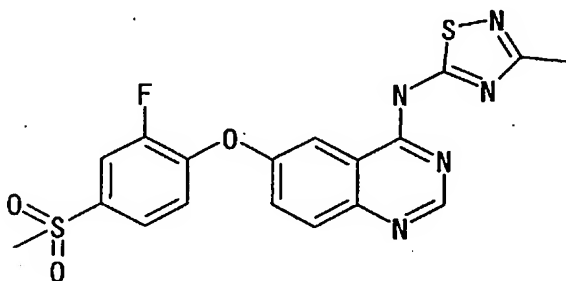
**Example 93**

[6-(2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 93 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-(2,3-difluorophenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole, 5-amino-3-methyl-[1,2,4]thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 6.68-6.70 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.07-7.09 (1H, m), 7.14-7.15 (1H, m), 7.99 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 436 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 94**

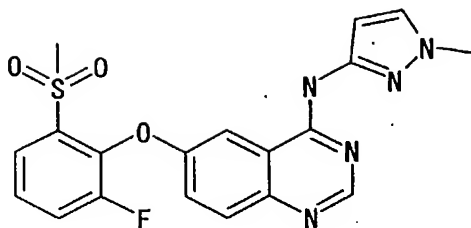
[6-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenoxy)-quinazoline-4-yl]-3-methyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl-amine

The compound of Example 94 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-4-methanesulphonyl benzene, 5-amino-3-methyl-[1,2,4]thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.57 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.33-7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 432 (M+H)<sup>+</sup>.

## Example 95

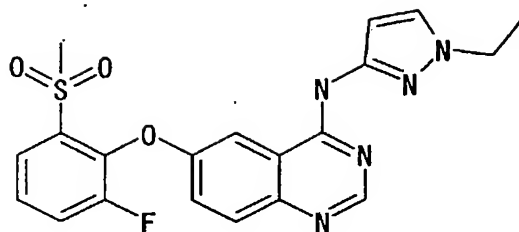
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl)phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

1,2-difluoro-3-iodobenzene 1.70 g (7.08 mmol), sodium methanesulfonate 2.17 g (21.2 mmol) and copper iodide 4.03 g (21.2 mmol) were heated with stirring in N,N-dimethylacetamide (50 ml) at 111°C for 20 hours. The reaction liquor was separated by filtration, chloroform was added to the filtrate, and washing was carried out with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) and 1,2-difluoro-3-methanesulphonyl benzene 987 mg (yield: 72 %) was obtained as colourless transparent solution.

4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-ol 250 mg (1.033 mmol) and the obtained sulfone 424 mg (2.219 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (24 ml) of potassium t-butoxide 320 mg (2.857 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 77°C for 12 hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 120 mg (yield: 28 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.32 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51-7.54 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.76 (1H, s).

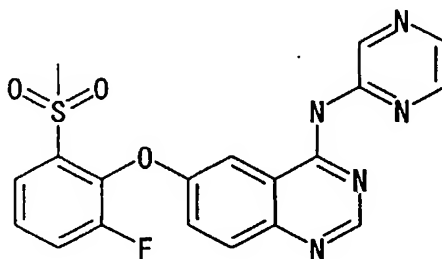
ESI-MS (m/e): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 96****[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazoline-4-yl]-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine**

The compound of Example 96 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-methanesulphonyl benzene, 3-amino-1-ethyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.48 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.30 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49-7.57 (3H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.58 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 428 (M+H)+.

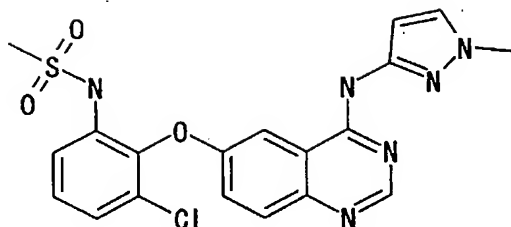
**Example 97****[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine**

The compound of Example 97 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-methanesulphonyl benzene, 2-aminopyrazine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.31 (3H, s), 7.48-7.53 (3H, m), 7.85-7.96 (3H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.57 (1H, s), 9.31 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 412 (M+H)+.

**Example 98**



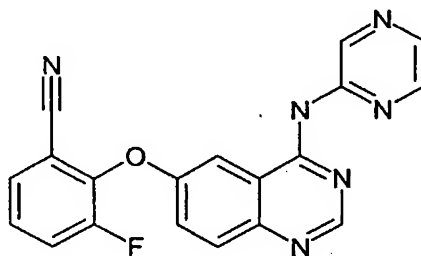
[6-(2-chloro-6-(methanesulphonyl) amino) phenoxy]-quinazolin-4-yl-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 98 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using N-(3-chloro-2-fluorophenyl) methane sulfon amide, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.95 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.40-7.42 (1H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70-7.72 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.71 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 445 (M+H)+.

**Example 99**



3-fluoro-2-({4-[[pyrazin-2-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile

2-aminopyrazine 2.20 g (23.7 mmol), 2,2-bis diphenylphosphino-1,1-binaphthyl 0.49 g (0.8 mmol), cesium carbonate 10.2 g (31.5 mmol) and tris dibenzylideneacetone palladium 0.82 g (0.8 mmol) were added to toluene solution (180 ml) of 4-chloro-6-acetate-quinazoline 3.50 g (15.8 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 111°C for 20 hours. The reaction liquor was separated by filtration, water was added to the filtrate, and extraction was carried out with chloroform. After drying and concentration of the organic layer, ammonia water 10 ml was added to the solution obtained by adding tetrahydrofuran 100 ml and methanol 100 ml to the obtained residue, and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction solution was concentrated, thereafter the obtained residue was stirred with

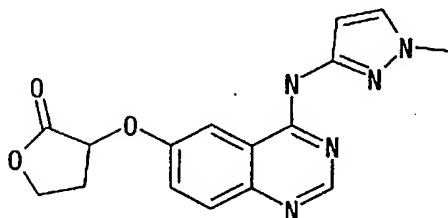
ethyl acetate solution, and thereafter the reaction solution was separated by filtration, the residue was dried, and 6-hydroxy-(pyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine 1.63 g (yield: 43 %) was obtained as a yellow solid.

Into N,N-dimethylacetamide solution (3 ml) of potassium tert-butoxide 89 mg (0.75 mmol) were added the obtained hydroxy body 60 mg (0.25 mmol) and 1,2-difluoro-benzonitrile 105 mg (0.75 mmol), and thereafter the mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using thin layer silica gel chromatography (chloroform : methanol = 9 : 1) and the title compound 36 mg (yield: 40 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.57-7.59 (1H, m), 7.87-7.92 (4H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.43-8.43 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 9.55 (1H, s), 10.64 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 359 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Example 100



#### [6-(butyl lactone-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

4-chloro-6-hydroxy-quinazoline 77 mg (0.43 mmol), 2-hydroxy-butyl lactone 131 mg (1.28 mmol) and triphenylphosphine 336 mg (1.28 mmol) were dissolved in THF 7 ml, and diethylazo dicarboxylate 558 mg (1.28 mmol) was added at room temperature. The reaction liquor was stirred at room temperature furthermore for ten hours, and thereafter, water was added, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 1 : 1), and 4-chloro-6-(butyl lactone-2-yloxy)-quinazoline was obtained.

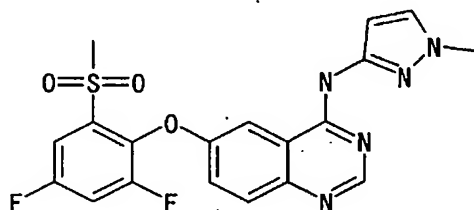
The obtained chloro body and 1-methyl-1H-pyrazole-3-amine 60 mg (0.147 mmol) were heated with stirring in phenol (0.2 ml) at 140°C for 30 minutes. Chloroform was added to the reaction liquor, and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried and concentrated, and thereafter the obtained residue was purified

using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 1 mg (yield: 1 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.39-2.44 (1H, m), 2.95-2.96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 4.51-4.53 (1H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.73-6.75 (1H, m), 7.32-7.33 (1H, m), 7.52-7.53 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.51 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 326 (M+H)+.

### Example 101



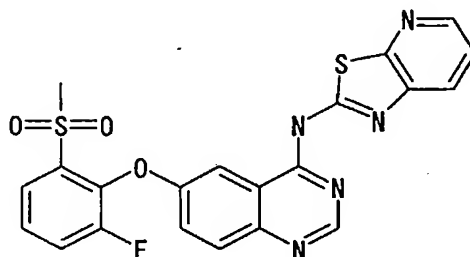
[6-(2,4-difluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 101 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2,5-trifluoro-6-(methanesulphonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.69 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.33-8.36 (2H, m), 9.08 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 432 (M+H)+.

### Example 102



[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine

Into N,N-dimethylacetamide solution (5 ml) of potassium tert-butoxide 120 mg (0.61 mmol) were added (6-hydroxy-quinazoline-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine 100 mg (0.34 mmol) and 1,2-difluoro-3-methanesulphonyl benzene 116 mg (0.61 mmol), and

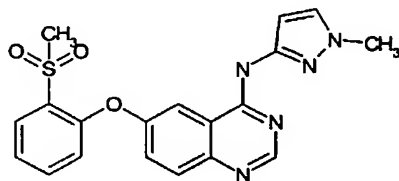


thereafter, the mixture was stirred at room temperature for one hour. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using thin layer silica gel chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1) and the title compound 81 mg (yield: 51 %) was obtained as a yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.41 (3H, s), 7.47-7.48 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.92-7.97 (5H, m), 8.43-8.44 (1H, m), 8.87 (1H, s).

ESI-MS, (m/e): 468 (M+H)  $^+$ .

### Example 103



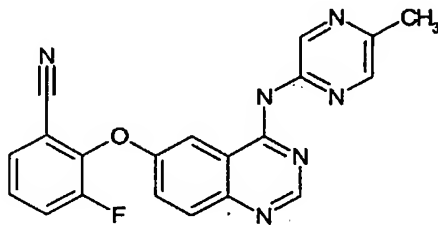
#### N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[2-(methylsulfonyl)phenoxy]quinazolin-4-yl-amine

The compound of Example 103 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-methylsulfonyl fluorobenzene.

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD)  $\delta$  : 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.54 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 396 (M+H).

### Example 104



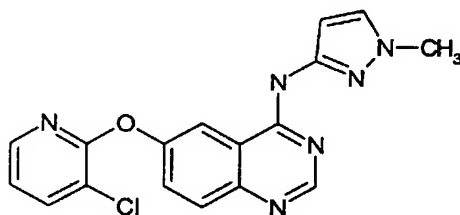
#### 3-fluoro-2-({4-[(5-methylpyrazin-2-yl)amino]quinazolin-6-yl}oxy)benzonitrile

The compound of Example 157 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-difluorobenzonitrile, 2-amino-5-methylpyrazine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.49 (3H, s), 7.59-7.61 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m), 9.28 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 373 (M+H)<sup>+</sup>.

### Example 105



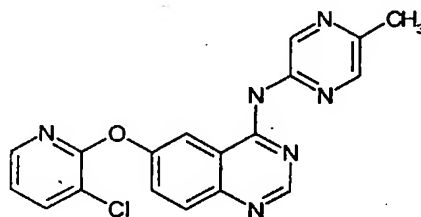
#### 6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl) (1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-ol 80 mg (0.332 mmol) and 2-fluoro-3-methylbenzo nitrile 147 mg (0.993 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (7 ml) of sodium hydride (60 % contents) 33 mg (1.375 mmol), and thereafter, the mixture was stirred at 130°C for three hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 9 : 1), and the title compound 60 mg (yield: 51 %) was obtained as a colourless solid.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.79 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.86-7.90 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 353 (M+H)<sup>+</sup>.

### Example 106



#### 6-(3-chloropyridine-2-yl) sulphanyl-(5-methyl-pyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine

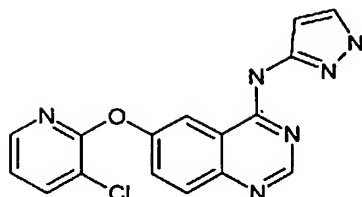
The compound of Example 106 was produced by the same method as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 2-amino-5-methylpyrazine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.58 (3H, s), 7.11-7.15 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.97 (1H,

d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4-8, 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, s), 9.72 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 365 (M+H)+.

#### Example 107



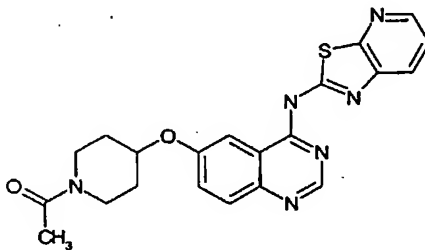
#### 6-(3-chloropyridine-2-yl) sulphanyl-(1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 107 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 3-amino-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.12-7.16 (1H, m), 7.59 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 339 (M+H)+.

#### Example 108

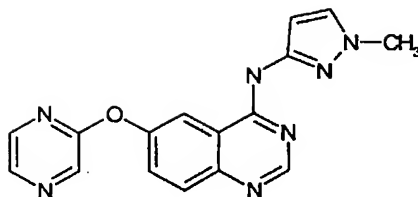


#### 6-(acetyl piperidine-4-yl) oxy-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 108 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4-hydroxy-1-acetyl piperidine, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 3.54-3.69 (2H, m), 3.79-4.68 (2H, m), 4.87-4.91 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.66 (1H, brs).

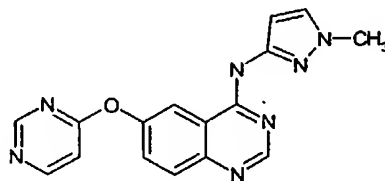
ESI-MS (m/e): 421 (M+H)+.

**Example 109**N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrazine-2-yloxy) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 109 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloropyrazine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1-2 Hz), 8.65 (1H, s).

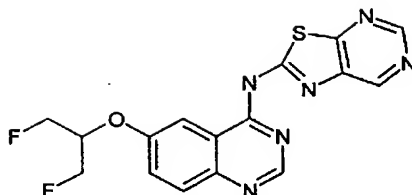
ESI-MS (m/e): 320 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 110**N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidine-4-yloxy) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 110 was produced by the same method as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4-chloropyrimidine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64-8.66 (2H, m), 8.75 (1H, s).

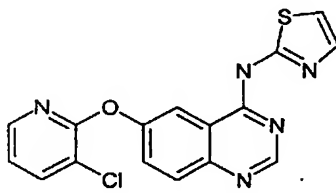
ESI-MS (m/e): 320 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 111**6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl) ethoxy]-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyrimidin-2-yl quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 111 was produced by the same process as in Example 22, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-1-(fluoromethyl) ethanol, thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 4.71-4.82 (2H, m), 4.83-4.91 (2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.83 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, brs), 8.94 (1H, s), 9.04 (1H, s).

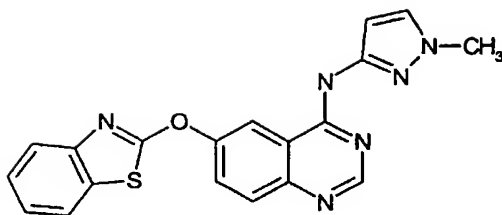
ESI-MS (m/e): 375 (M+H)+.

**Example 112**6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-1,3-thiazol-2-yl quinazoline-4-amine (1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 112 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 2-amino-thiazole and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.08-7.13 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.8H, Z).

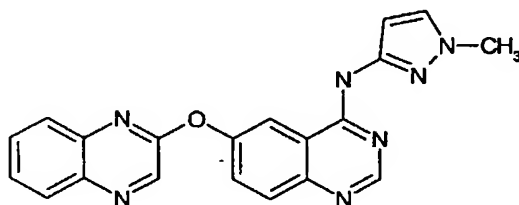
ESI-MS (m/e): 356 (M+H)+.

**Example 113**6-(1,3-benzothiazol-2-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 113 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-1,3-benzothiazole, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.68 (1H, s).

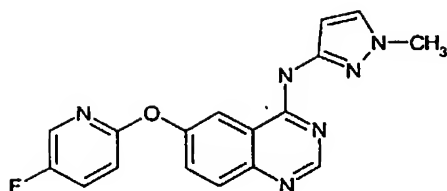
ESI-MS (m/e): 375 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 114**N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(quinazoline-2-yloxy)quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 114 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloroquinazoline, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, brs), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.79 (3H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, brs), 8.78 (1H, s).

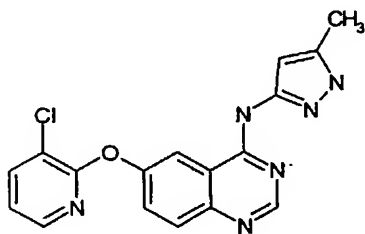
ESI-MS (m/e): 370 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 115****6-[(5-fluoropyridine-2-yl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 115 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,5-difluoropyridine, 3-amino-1-methylpyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, s).

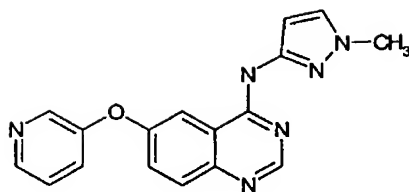
ESI-MS (m/e): 337 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 116****6-[(3-chloropyridine-2-yl)oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 116 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 3-amino-5-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.66 (1H, s).

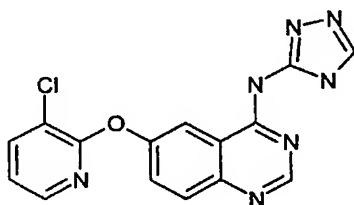
ESI-MS (m/e): 353 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 117**N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridine-3-yloxy)quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 117 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-fluoropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.64 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 319 (M+H)+.

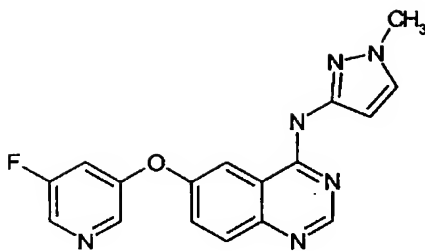
**Example 118**6-[(3-chloropyridine-2-yl)oxy]-N-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylquinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 118 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 3-amino-4H-[1,2,4] triazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.10-7.13 (1H, m), 7.69 (2H, br), 7.88 (2H, br), 7.90 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz).

ESI-MS (m/e): 340 (M+H)+.

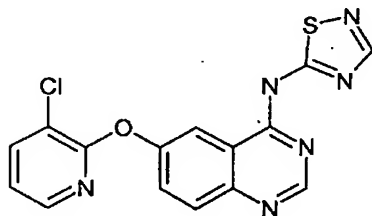


**Example 119****6-[(5-fluoropyridine-3-yl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 119 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3,5-difluoropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29-8.30 (2H, m), 8.59 (1H, s).

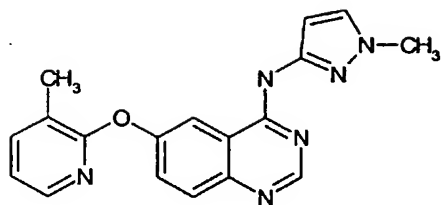
ESI-MS (m/e): 337 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 120****6-[(3-chloropyridine-2-yl)oxy]-N-[1,2,4]-thiadiazol-5-ylquinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 120 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 3-amino-[1,2,4] thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.14-7.18 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05-8.06 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.2 Hz).

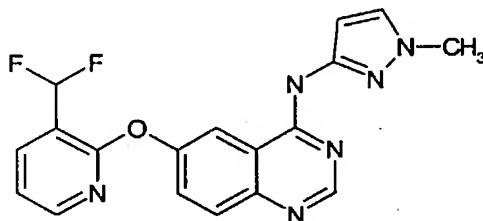
ESI-MS (m/e): 357[M+H]<sup>+</sup>.

**Example 121**N-(1-methyl-1H-pyrazole-3-yl)-6-[(3-methylpyridine-2-yl)oxy]quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 121 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-methylpyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96-7.99 (2H, m), 8.61 (1H, s).

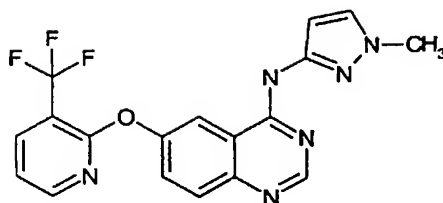
ESI-MS (m/e): 333 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 122**6-[[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 122 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-(difluoromethyl)pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 55 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06-8.09 (2H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.66 (1H, s).

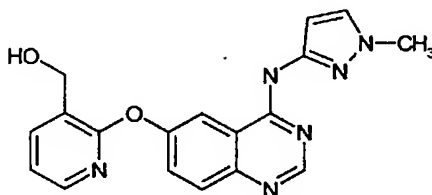
ESI-MS (m/e): 369 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 123**N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-({[3-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy} quinazoline-4-yl)-amine

The compound of Example 123 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-(trifluoromethyl) pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 6.89 (1H, brs), 7.21-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07-8.11 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.67 (1H, s).

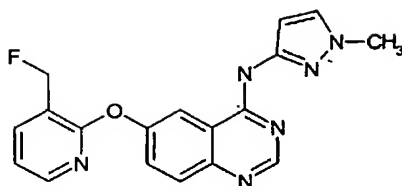
ESI-MS (m/e): 387 (M+H)+.

**Example 124**2-({4-([1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino) quinazolin-6-yl} oxy) pyridin-3-yl] methanol

The compound of Example 124 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-hydroxymethyl pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CDBOD)  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.62 (1H, s).

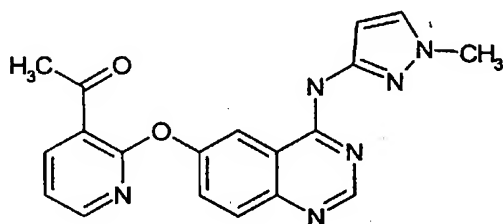
ESI-MS (m/e): 349 (M+H)+.

**Example 125**6-([3-(fluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-amine

The compound of Example 125 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-fluoromethylpyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (1H, s), 5.64 (2H, d, J = 47 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.64 (1H, s).

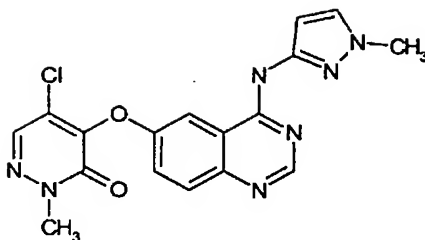
ESI-MS (m/e): 351 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 126**1-[2-((4-([1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]amino)quinazolin-6-yl)oxy)pyridine-3-yl]ethanone

The compound of Example 126 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-acetyl-2-chloropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.87 (1H, br), 7.20-7.24 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.63 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 361 (M+H)<sup>+</sup>.

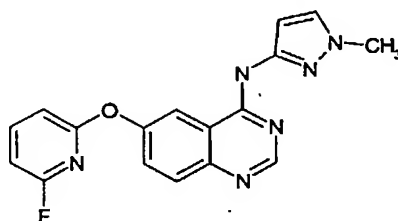
**Example 127**

5-chloro-2-methyl-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridazine-3 (2H)-on

The compound of Example 127 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4,5-dichloro-2-methyl-3 (2H) pyridazinone, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 384 (M+H)+.

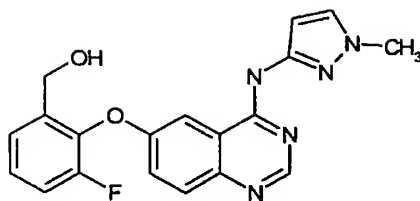
**Example 128**

6-[(6-fluoropyridine-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 128 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,6-difluoro pyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89-7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.62 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 337 (M+H)+.

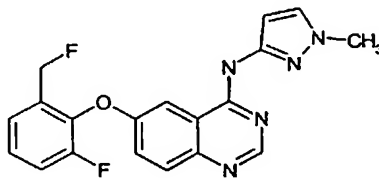
**Example 129**

[3-fluoro-2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol.

The compound of Example 129 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-difluorobenzene methanol, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, br), 7.14-7.19 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.56 (2H, br), 7.79 (1H, br), 8.55 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 366 (M+H)+.

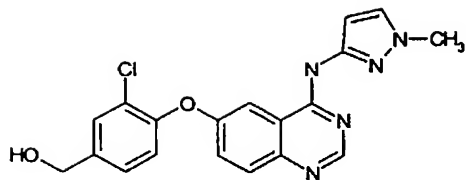
**Example 130**

6-[2-fluoro-6-(fluoromethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 130 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-(fluoromethyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, d, J = 47 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.42 (4H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 368 (M+H)+.

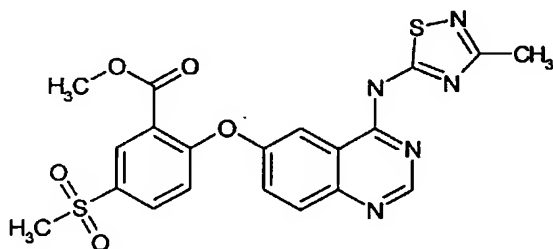
**Example 131**

[3-chloro-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol

The compound of Example 131 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 4-fluoro-3-chlorobenzene methanol, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.80 (1H, br), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, br), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, s)l.

ESI-MS (m/e): 382 (M+H)+.

**Example 132**

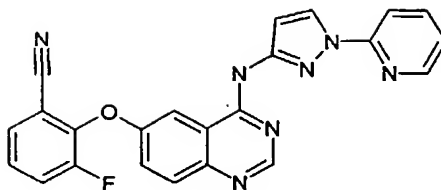
Methyl-5-(methylsulfonyl)-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzoate

The compound of Example 132 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-5-methylsulfonyl-benzoic acid methyl ester, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 472 (M+H)+.

## Example 133



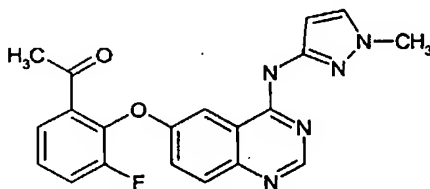
3-fluoro-2-((4-[[1-pyridine-2-yl]-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile

The compound of Example 133 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-difluoro benzonitrile, 3-amino-1-(pyridine-2-yl)-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.23-7.26 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, 8.0, 1.6 Hz), 7.60-7.67 (4H, m), 7.84-7.90 (2H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.66 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 424 (M+H)<sup>+</sup>.

## Example 134



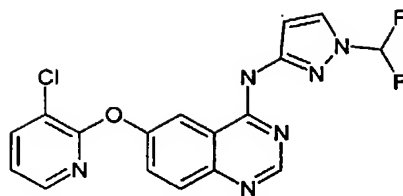
1-[3-fluoro-2-((4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] ethanone

The compound of Example 134 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1-(2,3-difluorophenyl) ethanone, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.60 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37-7.43 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 378 (M+H)<sup>+</sup>.



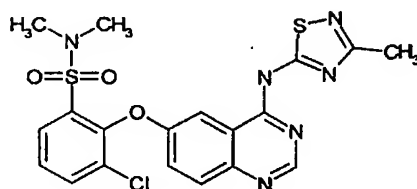
**Example 135**

6-[(3-chloropyridine-2-yl)oxy]-N-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 135 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloropyridine, 3-amino-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OO) δ : 7.12-7.15 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.31 (1H, t, J = 60 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 389 (M+H)+.

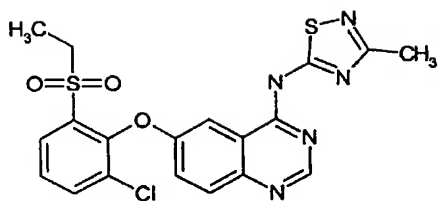
**Example 136**

3-chloro-N,N-dimethyl-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]amino]quinazolin-6-yl}oxy)benzenesulphonamide

The compound of Example 136 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-dichloro-N,N-dimethyl-benzenesulphonamide, 5-amino-3-methyl-[1,2,4]thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxyquinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.54 (3H, s), 2.92 (6H, s), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.89 (1H, s).

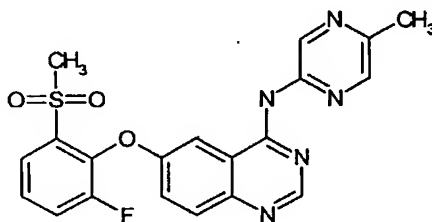
ESI-MS (m/e): 477 (M+H)+.

**Example 137**6-[2-chloro-6-(ethylsulfonyl) phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 137 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-dichloro-3-(ethane sulfonyl) benzene, 5-amino-3-methyl-[1,2,4] thiadiazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.54 (3H, s), 3.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.89 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 356 (M+H)+.

**Example 138**6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(5-methylpyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine

5-methylpyrazine-2-amine 1.70 g (15.6 mmol), 2,2-bis diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl 0.37 g (0.6 mmol), cesium carbonate 7.80 g (24.0 mmol) and tris dibenzylideneacetone palladium were added to toluene solution (150 ml) of 4-chloro-6-acetate-quinazoline 2.70 g (12.0 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 111°C for 18 hours. The reaction liquor was separated by filtration, water was added to filtrate, and extraction was carried out with chloroform. After drying and concentrating the organic layer, ammonia water 10 ml was added to the solution obtained by adding tetrahydrofuran 100 ml and methanol 100 ml to the obtained residue, and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction solution was concentrated, and thereafter the obtained residue was stirred over night with methanol

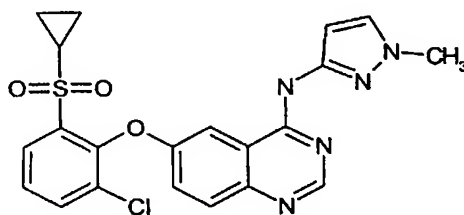
solution, and thereafter the reaction solution was separated by filtration, and the residue was dried, and 6-hydroxy-N-(5-methylpyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine 1.30 g (yield: 42 %) was obtained as a yellow solid.

The obtained hydroxy body 50 mg (0.20 mmol) and 1,2-difluoro-3-methanesulphonyl benzene 94 mg (0.50 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (3 ml) of potassium tert-butoxide 57 mg (0.50 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 77°C for four hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using reverse phase separation HPLC (0.1 % TFA-containing water : acetonitrile = 90 : 10 to 10 : 90), and the title compound 24 mg (yield: 29 %) was obtained as a yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.56 (3H, s), 3.34 (3H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.61 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 426 (M+H)+.

#### Example 139

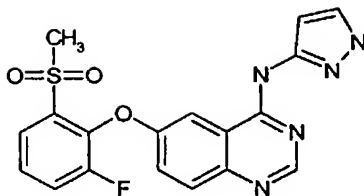


#### 6-[2-chloro-6-(cyclopropyl sulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 139 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-dichloro-3-(cyclopropyl sulfonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.10-1.13 (2H, m), 1.28-1.31 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.71 (1H, br), 7.47-7.55 (3H, m), 7.68 (1H, brs), 7.84-7.87 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.54 (1H, s).

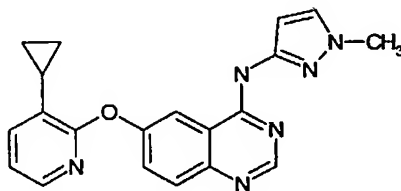
ESI-MS (m/e): 456 (M+H)+.

**Example 140****6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-1H-pyrazol-3-yl quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 140 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.35 (3H, s), 7.48-7.58 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.65 (1H, s).

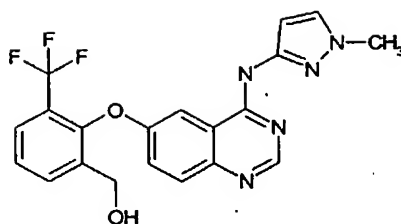
ESI-MS (m/e): 400 (M+H)+.

**Example 141****6-[3-cyclopropyl pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 141 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3-cyclopropyl-2-chloropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.79-0.89 (2H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.77 (1H, brs), 7.06-7.09 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 359 (M+H)+.

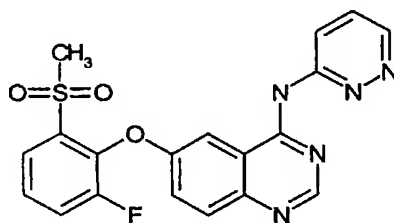
**Example 142**

[2-((4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazoline-6-yl) oxy)-3-(trifluoromethyl) phenyl] methanol.

The compound of Example 142 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-3-(trifluoromethyl)-benzene methanol, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41-7.52 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.56 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 416 (M+H)<sup>+</sup>.

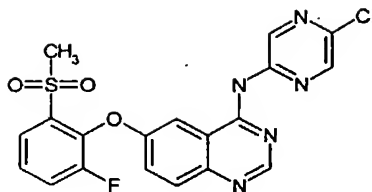
**Example 143**

6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-pyridazin-3-yl quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 143 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-pyridazine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.37 (3H, s), 7.51-7.66 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94-7.96 (3H, m), 8.64 (1H, br), 8.84 (1H, s).

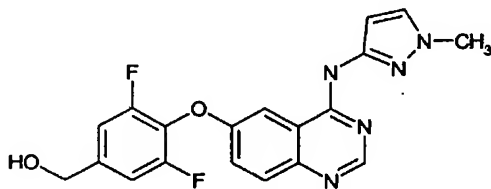
ESI-MS (m/e): 412 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 144**N-(5-chloropyrazine-2-yl)-6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 144 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-(methylsulfonyl) benzene, 2-amino-5-chloropyrazine and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.37 (3H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.80, (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.84 (1H, s).

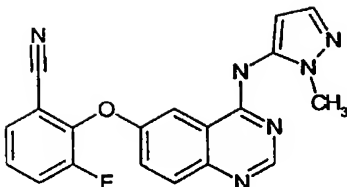
ESI-MS (m/e): 446 (M+H)+.

**Example 145**[3,5-difluoro-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol

The compound of Example 145 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 3,4,5-trifluoro-benzene methanol, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.83 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s).

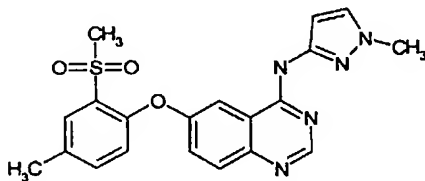
ESI-MS (m/e): 384 (M+H)+.

**Example 146****3-fluoro-2-((4-[[1-methyl-1H-pyrazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl) oxy) benzonitrile**

The compound of Example 146 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,3-difluoro benzonitrile, 5-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.70 (3H, s), 7.38-7.44 (1H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.66-7.69 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.00 (1H, s).

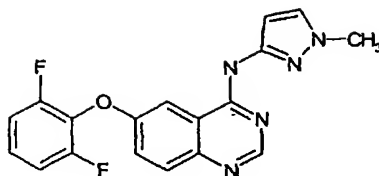
ESI-MS (m/e): 361 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 147****6-[4-methyl-2-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazole-3-yl) quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 147 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1-fluoro-4-methyl-2-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.59 (1H, s).

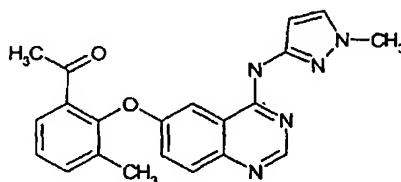
ESI-MS (m/e): 410 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 148**6-(2,6-difluorophenoxy)-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 148 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2,3-trifluorobenzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.80 (3H, s), 7.03 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.33 (1H, br), 7.50-7.61 (1H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.75 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 354 (M+H)<sup>+</sup>.

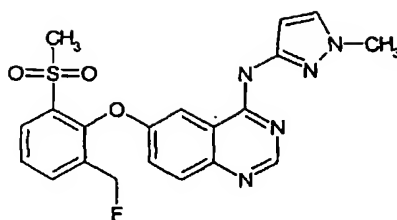
**Example 149**1-[3-methyl-2-([4-[[1-methyl-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] ethanone

4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-ol 71 mg (0.295 mmol) and 1-(2-fluoro-3 methylphenyl) ethanone 90 mg (0.592 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (5 ml) of potassium t-butoxide 82 mg (0.732 mmol), and thereafter the mixture was stirred at 130°C for five hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 12 : 1) and the title compound 6 mg (yield: 5 %) was obtained as a colourless solid.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.90 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.33-7.35 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

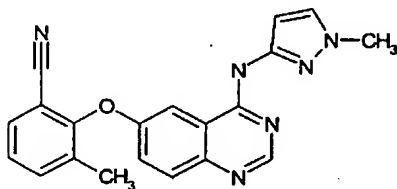


**Example 150****6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazole-3-yl) quinazoline-4-yl-amine**

The compound of Example 150 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-1-(fluoromethyl)-3-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.23 (2H, d, J = 47 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86-7.91 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.64 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 428 (M+H)+.

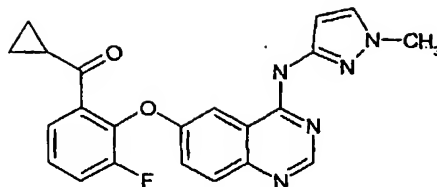
**Example 151****3-methyl-2-({4-[[1-methyl-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile**

4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-ol 90 mg (0.373 mmol) and 2-fluoro-3-methylbenzo nitrile 100 mg (0.741 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (5 ml) of potassium t-butoxide 105 mg (0.937 mmol) and thereafter, the mixture was stirred at 110°C for four hours. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 12 : 1), and the title compound 31 mg (yield: 23 %) was obtained as a colourless solid.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.80 (1H, brs), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 357 (M+H)+.

**Example 152**



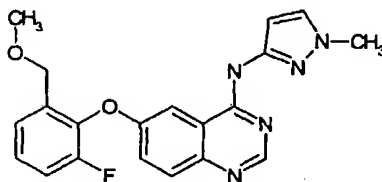
Cyclopropyl [3-fluoro-2-([4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl] oxy) phenyl] methanone

4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-ol 70 mg (0.290 mmol) and cyclopropyl (2,3-difluorophenyl) methanone 63 mg (0.346 mmol) were added to N,N-dimethylacetamide solution (6 ml) of potassium t-butoxide 81 mg (0.723 mmol) and thereafter, the mixture was stirred at 110°C for one hour. Water was added to the reaction liquor, and extraction was carried out with chloroform. The organic layer was dried and concentrated, thereafter the obtained residue was purified using silica gel chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1), and the title compound 36 mg (yield: 31 %) was obtained as a colourless solid.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.95-1.00 (2H, m), 1.14-1.18 (2H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.92 (1H, brs), 7.33-7.57 (6H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 404 (M+H)+.

**Example 153**



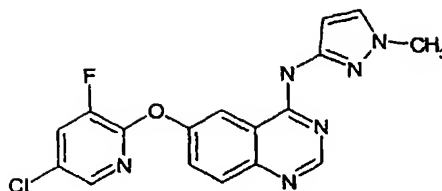
6-[2-fluoro-6-(methoxymethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 153 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 1,2-difluoro-3-(methoxymethyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.95 (1H, brs), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.53 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.72 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 380 (M+H)+.

**Example 154**



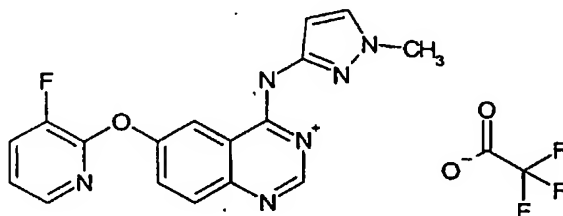
[6-(5-chloro-3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 154 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2,5-dichloro-3-fluoropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.81 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 155**

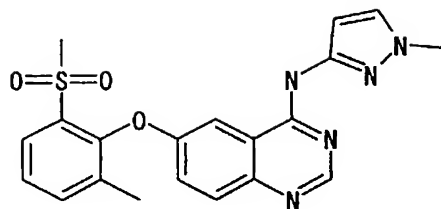


[6-(3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 155 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-chloro-3-fluoropyridine, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.91-7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, s).

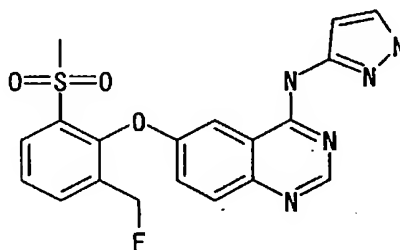
ESI-MS (m/e): 337 (M+H)<sup>+</sup>.

**Example 156**6-[2-methyl-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 156 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-1-methyl-3-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.09 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.88-7.00 (1H, br), 7.02-7.12 (1H, br), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.46-7.54 (1H, br), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-7.96 (1H, br), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00-8.12 (1H, br).

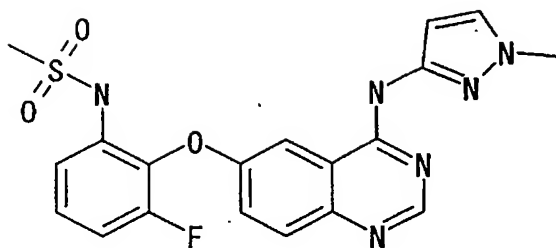
ESI-MS (m/e): 409 (M+H)+.

**Example 157**6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine

The compound of Example 157 was produced by the same process as in Example 95, a process based on this or a combination of these and a normal procedure using 2-fluoro-1-(fluoromethyl)-3-(methylsulfonyl) benzene, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.34 (3H, s), 5.33 (2H, d, J = 47 Hz), 7.60-7.77 (4H, m), 7.82-7.90 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.16-8.21 (2H, m), 8.50 (1H, br).

ESI-MS (m/e): 414 (M+H)+.

**Example 158**

[6-(2-fluoro-6-(methanesulfonamido)phenoxy)quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine

The compound of Example 158 was produced using N-(2,3-difluorophenyl) methanesulfonamide, 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole and 4-chloro-6-hydroxy-quinazoline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.04 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.68 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 429 (M+H)<sup>+</sup>.

Pharmacological test example carried out using compounds in accordance with this invention as test compounds is shown below.

Pharmacological test example 1: glucokinase activation action

Using compounds in accordance with this invention, glucokinase activation ability was measured.

The measurement of excellent glucokinase activation action of compound represented by the aforesaid formula (I) can be carried out by a process in accordance with literature (for example Diabetes, vol.45, pp.1671-1677, 1996) or a process in accordance with this.

The glucokinase activity was not directly measured using glucose-6-phosphoric acid, but the amount of Thio-NADH was measured which is formed when reporter enzyme glucose-6-phosphoric acid dehydrogenase produces phospho gluconolactone from glucose-6-phosphoric acid, and thereby degree of activation of glucokinase examined.

Recombinant human liver GK used in this assay is expressed in E.coli as FLAG fusion protein and refined with ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma).

The assay was carried out at 30°C using flat bottom 96-well plate. The assay buffer (25 mM Hepes Buffer: pH=7.2, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM ATP, 0.5 mM TNAD, 1 mM dithiothreitol) was charged in aliquot of 69 µl and DMSO solution of compound or as control, DMSO 1 µl was added. Thereafter enzyme mixture (FLAG-GK, 20 U/ml G6PDH) 20 µl cooled in ice beforehand was added by pipette, and thereafter, the substrate 25 mM glucose 10 µl was added, and reaction was started (final glucose concentration = 2.5 mM).

After the start of reaction, increase of absorbance at 405 nm was measured for ten minutes every 30 seconds, and evaluation of compound was carried out using the increment for the first five minutes. FLAG-GK was added so that absorbance increment after five minutes became between 0.05-0.1 in the presence of 1 % DMSO.

OD value in each concentration of compound to be evaluated was measured with making the OD value with DMSO control 100 %. From OD value of each concentration, Emax (%) and EC50 (µM) were calculated, and it was used as index of GK activated ability of compound.

GK activation ability of compound in accordance with this invention was measured. The results thereof are shown in Table 5.

**Table 5**

GK activation ability of the compounds of this invention

<u>Compound number</u>	<u>Emax (%)</u>	<u>EC50 (µM)</u>
Example 1	1000	0.18
Example 22	860	0.08
Example 31	1050	0.09

As shown in the aforesaid Table 5, the compound in accordance with this invention has excellent GK activation ability using Emax and EC50 as index, and is useful in therapy and/or prevention of diabetes mellitus, diabetes mellitus complication or obesity.

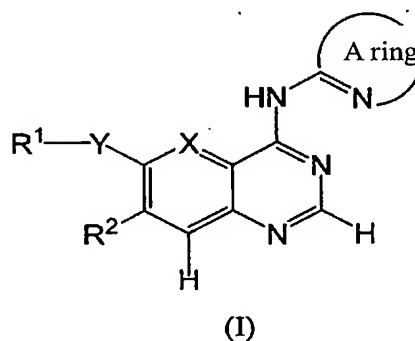
Possible Applications in Industry

In accordance with this invention, a novel substance having glucokinase activation action is put forward.

Substituted quinazoline represented by formula (I) or pyridopyrimidine derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof put forward by this invention has excellent glucokinase activation action and is useful in therapy and/or prevention of diabetes mellitus, diabetes mellitus complication or obesity.

**Patent Claims**

1. A compound represented by formula (I) or the pharmacologically acceptable salts thereof



[wherein, X denotes a nitrogen atom or CH, Y denotes an oxygen atom or sulfur atom, and R<sup>1</sup> denotes an atom or a group arbitrarily selected from the following (1), (2), (3), (4), (5) and (6) (wherein, when R<sup>1</sup> is the following (1) to (5), is, and R<sup>1</sup> may contain the same or different 1-3 groups selected from the substituent group α),

(1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising a nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),

(2) aryl group,

(3) straight or branched chain lower alkyl group,

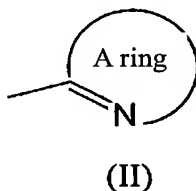
(4) 3-7C cycloalkyl group (one of carbon atom constituting the said group (except carbon atom bonding to Y) may be substituted by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or carbonyl oxy group),

(5) straight or branched chain lower alkenyl group,

(6) hydrogen atom

R<sup>2</sup> denotes a hydrogen atom or fluorine atom,

A ring is a monocyclic or bicyclic heteroaryl group represented by formula (II)



(the said heteroaryl group may contain one (sic, it must be one or more or one to some specific number) the same or different substituents selected from substituent group β)].



Substituent group  $\alpha$ : lower alkyl group (the said lower alkyl group may be substituted 1-3 by halogen atom), 3-7C cycloalkyl group, lower alkoxy group, hydroxy group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be substituted by lower alkyl group), alkanoyl group, halogen atom, oxo group, lower alkyl sulphonyl group, lower alkyl sulfonyl amino group, mono- or di-lower alkylcarbamoyl group, mono- or di-lower alkylcarbamoyl alkyl group, mono- or di-lower alkyl sulphamoyl group, amino group, mono- or di-lower alkylamino group, cyano group, and 5-6 membered heteroaryl group which may contain 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring.

Substituent group  $\beta$ : lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, trifluoromethyl group, hydroxyalkyl group (hydrogen atom of hydroxy group in said hydroxyalkyl group may be further substituted by lower alkyl group), amino alkyl group (amino group in said amino alkyl group may be further substituted by lower alkyl group), alkanoyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group and cyano group.

2. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 1, wherein  $R^1$  is a group arbitrarily selected from the following (1), (2), (3) and (4) (wherein the said  $R^1$  may contain the same or different 1-3 groups selected from the aforesaid substituent group  $\alpha$ ).

(1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (the said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),

(2) aryl group,

(3) straight or branched chain lower alkyl group,

(4) 3-7C cycloalkyl group (one of carbon atom constituting the said group (except carbon atom bonding to Y) may be substituted by oxygen atom, NH, N-alkanoyl group or carbonyl oxy group).

3. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 1, wherein  $R^1$  is a group arbitrarily selected from the following (1) and (2) (wherein the said  $R^1$  may contain the same or different 1-3 groups selected from the aforesaid substituent group  $\alpha$ ),.

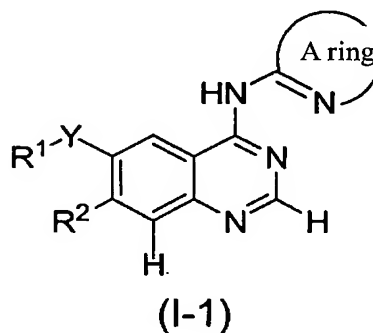
(1) 5-6 membered heteroaryl group containing 1-3 heteroatoms selected from the group

comprising nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom in ring (the said heteroaryl group may form a condensed ring with phenyl group),

(2) aryl group.

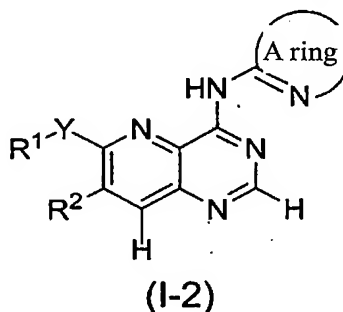
4. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 3, wherein A ring is a thiazolo [5,4-b] pyridinyl group, pyrazinyl group, thiadiazolyl group or pyrazolyl group which may contain the same or different 1-3 substituents selected from the substituent group  $\beta$ .

5. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with any one of Claim 3 or 4, wherein formula (I) is formula (I-1)



(wherein each symbol is the same as above).

6. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with any one of Claim 3 or 4, wherein formula (I) is formula (I-2)



(wherein each symbol is the same as above).

7. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 5, wherein Y is an oxygen atom,.

8. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 6, wherein Y is a sulfur atom,.

9. A compound or pharmacologically acceptable salts thereof in accordance with Claim 1, wherein the compound represented by formula (I) is

[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine,

(6-phenoxy quinazolin-4-yl).-pyrazine-2-yl-amine,

[6-(4H-[1,2,4]), triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

(6-phenoxy-quinazolin-4-yl).-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(2-fluoro-phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-(3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine),

[6-[pyrimidin-2-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo .[4,5-b] pyrazine-2-yl-amine,

Benzthiazol-2-yl-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyrimidine-4-yl-amine,

(5-methyl-pyrazine-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,

[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-pyridine-2-yl-amine,

(5-chloro-thiazol-2-yl)-[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-pyridine-2-yl-amine,  
(6-isopropoxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(2-hydroxy-(1S)-methyl-ethoxy-quinazolin-4-yl)]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
(6-cyclopentyl oxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-isoxazol-3-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-fluoro-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methoxy-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl)-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
(6-phenoxy-pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl)-thiazol-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl-amine,  
[6-(4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
Thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-amine,  
(6-methoxy-quinazolin-4-yl)-pyrazine-2-yl-amine,  
(6-hydroxy-quinazolin-4-yl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine,  
(6-ethyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine,  
(5-methoxymethyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-amine,  
(5-methylpyrazine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-

yl-amine,  
6-(1-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d]  
pyrimidine-4-yl-amine,  
6-(imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-  
amine,  
6-(1-ethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-  
4-yl-amine,  
(5-methylpyrazine-2-yl)-6-(1-methylpyrazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-  
4-yl-amine,  
6-(1,5-dimethylimidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d]  
pyrimidine-4-yl-amine,  
6-(4-methyl imidazol-2-yl sulphanyl)-(5-methylpyrazine-2-yl) pyrido [3,2-d]  
pyrimidine-4-yl-amine,  
(5-methylpyridine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-  
amine,  
(5-fluoropyridine-2-yl)-6-(1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidine-4-yl-  
amine,  
[6-(pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-  
yl-amine,  
[6-(1,3,4-thiadiazol-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b]  
pyridine-2-yl-amine,  
[6-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-thiazolo [5,4-b]  
pyridine-2-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4]  
thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-  
pyrazol-3-yl)-amine,  
(6-(3-fluoro-benzonitrile-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl)-3-methyl -  
[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3H-[1,2,3] triazol-4-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-  
pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(5-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]-(1-  
methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-chloro-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-  
pyrazol-3-yl)-amine,

[6-(3-cyano-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-amide-pyridin-2-yl sulphanyl)-pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-(1H-benzimidazol-2-yl sulphanyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine,  
6-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl) sulphanyl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine,  
N-pyrazine-2-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine,  
N-isoxazol-3-yl-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido (3,2-d) pyrimidine-4-yl-amine,  
6-{[6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl) pyrido [3,2-d] pyrimidin-4-yl] amino} nicotino nitrile,  
(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl-amine,  
(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl sulphanyl)-quinazoline-4-yl-amine,  
6-(methyl benzoate-2-yl) sulphanyl-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-(2-hydroxymethyl phenyl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-(pyrazin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-(3-fluoropyridin-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-(benzoate-2-yl sulphanyl)-thiazolo [5,4-b] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
[6-(2-dimethylamino-ethyl sulphanyl)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(cyclopentyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(2-fluorophenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(2-methoxyphenyl sulphanyl)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-cyanopyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-carboxamide pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,

[6-(pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-methylpyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(methylcarbamoyl-methyl oxy)-quinazoline-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-methylsulfonyl pyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(3-chloropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-pyridine-2-yl-amine,  
[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3,5-difluoro pyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2,4-difluoro phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(5-methyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl phenoxy)-quinazolin-4-yl]-3-methyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]- (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazoline-4-yl]- (1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazoline-4-yl]-pyrazine-2-yl-amine,  
[6-(2-chloro-6-(methanesulphonyl amino) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
3-fluoro-2-({4-[[pyrazin-2-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
[6-(butyl lactone-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2,4-difluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-thiazolo [5,4-b] pyridine-2-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[2-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazoline-4-yl-amine,  
3-fluoro-2-({4-[[5-methylpyrazin-2-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphonyl)-(1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,

6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(5-methyl-pyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-(3-chloropyridin-2-yl sulphanyl)-(1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-(acetyl piperidine-4-yl) oxy-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyridin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrazine-2-yloxy) quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidine-4-yloxy) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-1-(fluoromethyl) ethoxy]-N-[1,3] thiazolo [5,4-d] pyrimidin-2-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-1,3-thiazol-2-yl quinazoline-4-amine (1-methylpyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-(1,3-benzothiazol-2-yloxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(quinazoline-2-yloxy) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridine-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridine-3-yloxy) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(5-fluoropyridine-3-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-[1,2,4]-thiadiazole-5-yl quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-[(3-methylpyridine-2-yl) oxy] quinazoline-4-yl-amine,  
6-{[3-(difluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy}-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-{[3-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy} quinazoline-4-yl-amine,  
[2-( {4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridin-3-yl] methanol,  
6-{[3-(fluoromethyl) pyridin-2-yl] oxy}-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
1-[2-( {4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridine 3-yl] ethanone,  
5-chloro-2-methyl-4-( {4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) pyridazine-3 (2H)-one,  
6-[(6-fluoropyridine-2-yl) oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
[3-fluoro-2-( {4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6-(fluoromethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-



amine,  
[3-chloro-4-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl]  
methanol,  
Methyl-5-(methylsulfonyl)-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzoate,  
3-fluoro-2-({4-[[1-pyridine-2-yl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy)  
benzonitrile,  
1-[3-fluoro-2-({4-[[1-methyl-1H-pyrazol-3-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl]  
ethanone,  
6-[(3-chloropyridine-2-yl) oxy]-N-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl] quinazoline-4-yl-amine,  
3-chloro-N,N-dimethyl-2-({4-[[3-methyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl] amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzenesulphon amide,  
6-[2-chloro-6-(ethylsulfonyl) phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(5-methylpyrazine-2-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[2-chloro-6-(cyclopropyl sulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-1H-pyrazol-3-yl quinazoline-4-yl-amine,  
6-[3-cyclopropyl pyridin-2-yl] oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
[2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy)-3-(trifluoromethyl) phenyl] methanol,  
6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-pyridazin-3-yl quinazoline-4-yl-amine,  
N-(5-chloropyrazine-2-yl)-6-[2-fluoro-6-(methylsulfonyl) phenoxy] quinazoline-4-yl-amine,  
[3,5-difluoro-4-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] methanol,  
3-fluoro-2-({4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
6-[4-methyl-2-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-(2,6-difluoro phenoxy)-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
1-[3-methyl-2-({4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) phenyl] ethanone,

6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
3-methyl-2-({4-[(1-methyl-pyrazol-3-yl) amino] quinazolin-6-yl} oxy) benzonitrile,  
Cyclopropyl [3-fluoro-2-([4-{1-methyl-pyrazol-3-yl} amino] quinazolin-6-yl) oxy] phenyl] methanone,  
6-[2-fluoro-6-(methoxymethyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
[6-(5-chloro-3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
[6-(3-fluoropyridine-2-yloxy)-quinazoline-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine,  
6-[2-methyl-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1-methyl-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine,  
6-[2-(fluoromethyl)-6-(methylsulfonyl) phenoxy]-N-(1H-pyrazol-3-yl) quinazoline-4-yl-amine or  
[6-(2-fluoro-6-(methane sulfonamide) phenoxy)-quinazolin-4-yl]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine.

10. A medicinal composition used for therapy, prevention and/or delay of onset of type II diabetes, containing following (i), (ii) and (iii).

(i) Compound in accordance with any of Claims 1-9 or pharmacologically acceptable salts thereof

(ii) At least one selected from the group comprising following (a)-(g),

(a) other glucokinase activator,

(b) biguanide,

(c) PPAR agonist,

(d) insulin,

(e) somatostatin,

(f)  $\alpha$ -glucosidase inhibitor,

(g) insulin secretion accelerating agent.

(iii) Pharmacologically acceptable carrier.

11. A glucokinase activator comprising as an effective ingredient, a compound in accordance with any of aforesaid 1-10 or pharmacologically acceptable salts thereof.

12. A therapeutic and/or preventive agent of diabetes comprising as an effective

ingredient, a compound in accordance with any of aforesaid 1-10 or pharmacologically acceptable salts thereof.

13. A therapeutic and/or preventive agent of obesity comprising as an effective ingredient, a compound in accordance with any of aforesaid 1-10 or pharmacologically acceptable salts thereof.

**Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)**

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <[http://www.risingsun.co.uk/Terms\\_of\\_business.html](http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html)>

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 29 日 (29.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/090332 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/14,  
A61K 31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P 3/04, 3/10,  
9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D 403/12, 403/14,  
405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005991

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 23 日 (23.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-085808 2004 年 3 月 23 日 (23.03.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製  
薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD)  
[JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目  
2 番 3 号 Tokyo (JP).

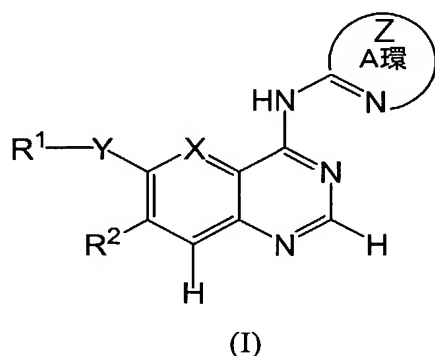
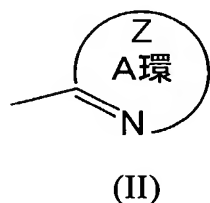
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): ミツ谷 守弘  
(MITSUYA, Morihiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所  
内 Ibaraki (JP). 番場 誠 (BAMBA, Makoto) [JP/JP]; 〒  
3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会  
社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 康裕 (SASAKI,  
Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保  
3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).  
西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611  
茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つ  
くば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi)  
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有  
製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荒川 佳介  
(ARAKAWA, Keisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つく  
ば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所内  
Ibaraki (JP).(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-  
MACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区  
日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: SUBSTITUTED QUINAZOLINE OR PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体

(57) Abstract: A compound having the activity of glucokinase  
activation and being useful for the prevention or treatment of  
diabetes, etc., represented by the formula: (I) [wherein X is a  
nitrogen atom, etc.; Y is an oxygen atom, etc.; R<sup>1</sup> is an option-  
ally substituted 5 to 6-membered heteroaryl group, etc.; R<sup>2</sup> is a  
hydrogen atom or a fluorine atom; and the ring A is an option-  
ally substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl group of the  
formula: (II) ], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Z...RING A

[続葉有]

WO 2005/090332 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

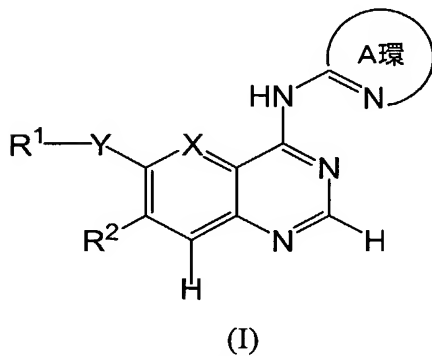
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

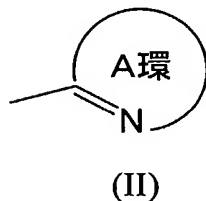
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の予防又は治療に有用である式 (I)



[式中、Xは窒素原子等を示し、Yは酸素原子等を示し、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい5乃至6員のヘテロアリアル基等を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はフッ素原子を示し、A環は、式 (I I)



で表される置換基を有していてもよい単環又は双環のヘテロアリアル基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 明細書

置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体

### 技術分野

本発明は置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体に関する。

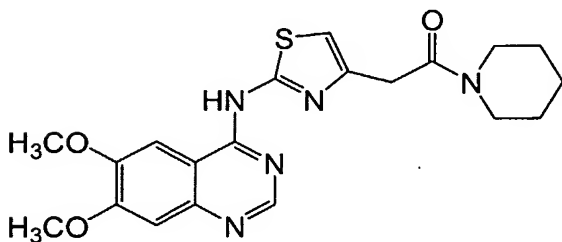
### 5 背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ I V) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース 6 燐酸への反応を触媒する。

- 10 グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いにより N 末 15 アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以外の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III)
- 15 I) は、1 mM 以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対する  $K_m$  は、8 mM と生理的な血糖値に近い。

従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 – 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

本発明に係る化合物と構造上関連する化合物としては、例えば、式 (A)



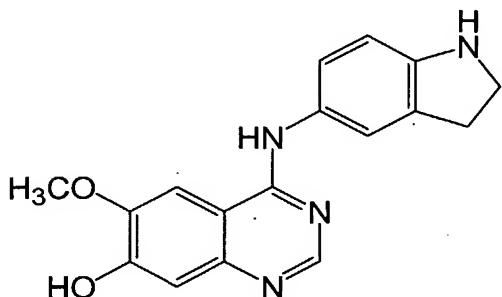
(A)

- 20 で表される化合物が記載されている (例えば、特表 2004-501914 号公報参照)。

しかし、上記式 (A) で表される化合物は、キナゾリン骨格の 7 位にメトキシ基を有しているのに対して、本発明に係る化合物は、水素原子又はフッ素原子で

ある点において異なる。また、キナゾリン骨格の 7 位が水素又はフッ素原子である場合の化合物については、具体的な記載はない。

また、キナゾリン骨格を有し、かつ、対象疾患として糖尿病の記載のある化合物としては、例えば、式 (B)



5

(B)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2002-536414 号公報等参照）。上記式 (B) で表される化合物は、キナゾリン骨格を有し、キナゾリン環の 6 位にメトキシ基を有する点において、本発明に係る化合物と共通する。しかしながら、式 (B) で表される化合物は、キナゾリン環の 7 位にヒドロキシ基を有しており、かつ、キナゾリン環の 4 位に結合したアミノ基に結合している基が、本発明に係る化合物とは異なる。

10

#### 発明の開示

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質を提供することを目的とする。

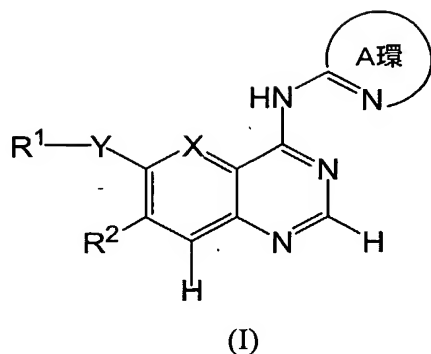
15

本発明者らは、特定の置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記 (a) ~ (i) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(a) 式 (I)





〔式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R<sup>1</sup>が以下の(1)乃至(5)の場合には、

5 R<sup>1</sup>は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

10 (2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい)、

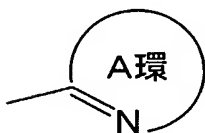
15

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R<sup>2</sup>は水素原子又はフッ素原子を示し、

A環は、式(I I)



(II)

20

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、置換基

群  $\beta$  から選択される置換基を同一又は異なって、1 若しくは 3 有していてもよい) を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 置換基群  $\alpha$  : 低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子で 1 乃至 3 置換されていてもよい)、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキソ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有していてもよい 5 乃至 6 員のヘテロアリール基
- 15 置換基群  $\beta$  : 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基 (該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基
- 20 基
- (b)  $R^1$  が、以下の (1)、(2)、(3) 及び (4) から任意に選択される一の基 (ただし、該  $R^1$  は前記置換基群  $\alpha$  より選択される基を同一又は異なって、1 乃至 3 有していてもよい) である前記 (a) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 25 (1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、
- (2) アリール基、
- (3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）

- 5 (c)  $R^1$ が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該 $R^1$ は前記置換基群 $\alpha$ より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である前記(a)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は

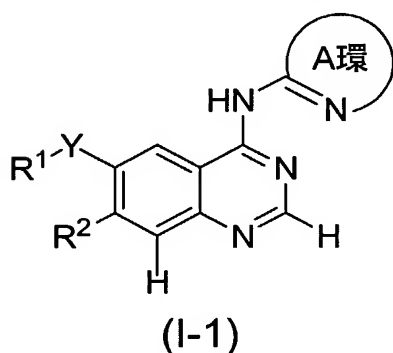
- 10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び

(2) アリール基

(d) A環が、置換基群 $\beta$ から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3は有していてもよい、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である前記(c)記載の化合物又はその薬学

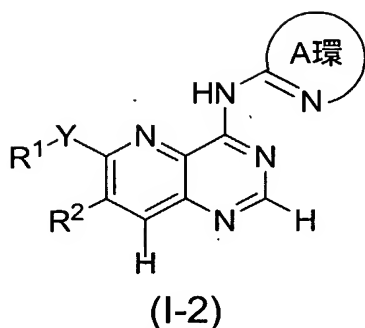
- 15 的に許容される塩。

(e) 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ] である前記(c)又は(d)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(f) 式(I)が式(I-2)



[式中、各記号は前記に同じ] である前記 (c) 又は (d) のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(g) Yが酸素原子である前記 (e) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 (h) Yが硫黄原子である前記 (f) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(i) 式 (I) で表される化合物が、[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

- 10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、

- 15 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

- 20 (6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(2-フルオロ-フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

- 5 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、

[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

- 10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4, 5-b]ピラジン-2-イル-

- 15 アミン、

ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、

[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン、

- 25 (5-メチル-ピラジン-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、  
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、

(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2,

- 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、  
5 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、  
[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、  
10 b]ピリジン-2-イル-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イル-アミン、  
15 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]- (5-フルオロ-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メトキシ-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)-アミン、  
[6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド  
20 [3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-フェノキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-チアゾール-2-イル-アミン、  
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、  
25 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- 5    チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-アミン、

(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- 10    6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(6-エチルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

- 15    (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

- 20    6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

- 25    (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6-(1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ

- ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
5 [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
10 [6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、  
15 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6- (3-フルオロ-ベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、  
20 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
25 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6- (3-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-



d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン、

[6 - (3-シアノーピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -

5 アミン、

[6 - (3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -

アミン、

6 - (1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル) - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、

6 - [(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル] - N - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、

15 N-ピラジン-2-イル-6 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、

N-イソオキサゾール-3-イル-6 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、

6 - { [6 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] アミノ } ニコチノニトリル、

(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン、

(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン、

25 6 - (メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

6 - (2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル) - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

6 - (ピラジン-2-イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-

- 2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
5 6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
[6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
10 [6- (シクロペンチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (2-フルオロフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
15 [6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
20 [6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (ピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
25 [6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- [6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 5 [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン、
- [6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 10 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 15 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- [6 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 20 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミン、
- 25 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (ピラジン - 2 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル } オキシ) ベンゾニトリル、

- [6 - (ブチルラク トン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2, 4 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 5 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [2 - (メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ] キナ
- 10 ゾリン - 6 - イル } オキシ) ベンゾニトリル、
- 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 15 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (アセチルピペリジン - 4 - イル) オキシ - N - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピラジン - 2 - イル
- 20 オキシ) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルオキシ) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エトキシ] - N - [1, 3] チア
- ゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 25 6 - [ (3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルキナゾリン - 4 - アミン (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [ (5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

5 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、

10 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2, 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

6- [ (5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [ (3-メチルピリジン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、

6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

20 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、

[2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、

6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

25 1- [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、

5-クロロ-2-メチル-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -オン、

6 - [ (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

[3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) フェニル] メタノール、

5 6 - [2 - フルオロ - 6 - (フルオロメチル) フェノキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

[3 - クロロ - 4 - ( { 4 - [ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) フェニル] メタノール、

10 メチル - 5 - (メチルスルホニル) - 2 - ( { 4 - [ (3 - メチル - [1, 2, 4] - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) ベンゾエート、

3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) ベンゾニトリル、

15 1 - [3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) フェニル] エタノン、

6 - [ (3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - [1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] キナゾリン - 4 - イル - アミン、

20 3 - クロロ - N, N - ジメチル - 2 - ( { 4 - [ (3 - メチル - [1, 2, 4] - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、

6 - [2 - クロロ - 6 - (エチルスルホニル) フェノキシ] - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - [2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

25 6 - [2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - [2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - [3 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル] オキシ] - N - (1 - メチル -

- 1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
[2- ( {4- [ (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ  
リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、  
6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ  
5 ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス  
ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、  
[3, 5-ジフルオロ-4- ( {4- [ (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-  
イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、  
10 3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) ア  
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ  
ル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-  
15 イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
1- [3-メチル-2- ( [4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミ  
ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、  
6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-  
(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
20 3-メチル-2- ( {4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ  
ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
シクロプロピル [3-フルオロ-2- ( [4- [ {1-メチル-ピラゾール-  
3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、  
6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ  
25 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
[6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-  
4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -  
(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

6- [2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、又は

5 [6-(2-フルオロ-6-(メタンスルホンアミド)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

である前記(a)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

上記(a)~(i)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有する。すなわち、本発明は、(a)~(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩からなるグルコキナーゼ活性化剤を提供する。

10 10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓β細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された(例えば、ガーフィンケル(Garfinke l D)ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー (American Journal Physiology)、第247巻(3Pt2)1984年、p527-536、等参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する(例えば、グルペ(Grupe A)ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ

15 イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69-78、等参



照) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる (例えば、フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A. )、第93巻、1996年、p 7225-7230等参照)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なる  
5  
10  
15  
20  
25  
がいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MO  
15  
DY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている (例えば、ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーजीーズ アー  
20  
25  
リー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント ディアベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、1992年、p 721-722

参照。)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す (例えば、グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーゾド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Fam

ilial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー  
イングランド ジャーナル メディシン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230、等参  
5 照)。

これらの知見は、グルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、  
グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方、多くのII型糖尿病患者  
でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グ  
ルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の  
10 糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、本発明に係る(a)～  
(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、II型糖尿病患者の治  
療及び/又は予防剤として有用であると考えられる。

また、近年膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中  
15 枢(Ventromedial hypothalamus, 以下「VMH」と略す)に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンスニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコース  
20 レスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化(5-20mM)に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。

これらの知見は、肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化  
25 作用を有する物質には血糖是正効果のみならず、多くのII型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性があり、本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても有用であると考えられる。

従って、本発明に係る(a)～(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容さ

れる塩は、肥満の治療及び／又は予防に有用であると考えられる。

- 以上より、本発明に係る (a) ~ (i) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、かかる糖尿病の合併症としては、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症又は糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物について説明する。

「アリール基」とは、炭素数 6 乃至 14 の炭化水素環アリール基等が挙げられ、例えば、フェニル基又はナフチル基等が挙げられる。

- 15 「低級アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。
- 20 「シクロアルキル基」とは、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

「低級アルケニル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐の低級アルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、

1ーペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」と、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の一つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルーエチル基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基中の水素原子の一つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボ

ニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 10 「シクロアルキルスルホニル基」とは、前記シクロアルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

- 15 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

- 20 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

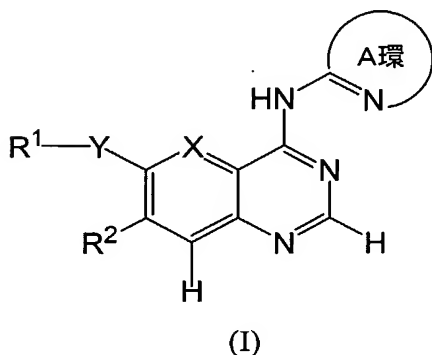
「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基又は *tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」としては、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル

基、2-アミノエチル基等が挙げられる。

次に本発明に係る式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するために、式 (I)



5 [式中、各記号は前記に同じ] で用いられる記号について説明する。

R<sup>1</sup>は、以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5) 及び (6) から任意に選択される一の基又は原子を示す。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基は  
10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

(4) 炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基 (該基を構成する炭素原子 (Y と結合する炭素原子を除く) の 1 又は 2 が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル  
15 基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を 1 又は 2 有していてもよい)、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基  
及び

(6) 水素原子

20 R<sup>1</sup>が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基」とは、具体的には、例えば、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基又はピラゾリル基等が挙

げられ、これらのうち、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基が好ましく、トリアゾリル基がより好ましい。

また、該ヘテロアリール基は、同一若しくは異なるヘテロアリール基又はアリール基と縮合した9乃至10員の双環のヘテロアリール基を形成していてもよい。

- 5     該9乃至10員の双環のヘテロアリール基としては、例えば、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、キノリル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾピリジニル基等が挙げられる。

- 10      $R^1$ が示す「アリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

$R^1$ が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

- 15      $R^1$ が示す「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の炭素数3乃至7シクロアルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子は除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい。

- 20     該 $R^1$ としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-アセチルピペリジニル基、3, 4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、N-アセチルピペリジニル基又は3, 4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が好ましい。

- 25      $R^1$ が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基」としては、例えば、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

$R^1$ としては、上記（1）乃至（6）のうち、（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6

員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

（3）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は

- 5 （4）炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）

が好ましく、（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択される

- 10 ヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）又は

（2）アリール基がより好ましい。

また、 $R^1$ が上記（1）乃至（5）の場合には、 $R^1$ は下記置換基群 $\alpha$ より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい。

- 15 置換基群 $\alpha$ ：低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルア
- 20 ミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基

- 25 該置換基の「低級アルキル基」としては、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の低級アルキル基がハロゲン原子で1乃至3置換された基を意味する。

該低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、プロピル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル基、トリフルオロメチ



ル基又はフルオロメチル基等が挙げられる。

該置換基の「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

- 5 該置換基の「低級アルコキシ基」としては、前記定義の低級アルコキシ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

- 10 該置換基の「ヒドロキシ低級アルキル基」としては、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基又は1-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基又はエトキシメチル基等が挙げられる。

- 15 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のシクロアルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 20 該置換基の「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 25 該置換基の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基とアミノ基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバ

モイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の2つの水素原子が同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のモノ低級アルキルアミノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のジ低級アルキルアミ

ノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

Yは、酸素原子又は硫黄原子を意味する。

以上より、 $-Y-R^1$ としては、具体的には、例えば、

- 5 [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、  
4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、  
5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、  
5-メトキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、  
5-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
- 10 [1, 2, 3] トリアゾール-3-イルスルファニル基、  
[1, 3, 4] チアジアゾール-3-イルスルファニル基、  
1-エチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、  
1-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、  
1, 5-ジメチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
- 15 イミダゾール-2-イルスルファニル基、  
3-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、  
1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル基、  
ピリジン-2-イルスルファニル基、  
ピリミジン-2-イルスルファニル基、
- 20 ピラジン-2-イルスルファニル基、  
3-シアノピリジン-2-イルスルファニル基、  
3-カルバモイルピリジン-3-イルスルファニル基、  
3-フルオロピリジン-3-イルスルファニル基、  
3-クロロピリジン-3-イルスルファニル基、
- 25 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル基、  
フェニルスルファニル基、  
2-フルオロフェニルスルファニル基、  
2-メトキシカルボニルフェニルスルファニル基、  
2-シアノフェニルスルファニル基、

- 2-メトキシフェニルスルファニル基、  
2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、  
安息香酸-2-イルスルファニル基、  
メチルスルファニル基、
- 5 エチルスルファニル基、  
イソプロピルスルファニル基  
シクロペンチルスルファニル基、  
シクロヘキシルスルファニル基  
2-ジメチルアミノエチルスルファニル基、
- 10 ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル基  
3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、  
4-クロロピリジン-2-イルオキシ基、  
3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ基、  
3-シアノピリジン-2-イルオキシ基、
- 15 3-メチルピリジン-2-イルオキシ基、  
3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、  
3-ジフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ  
基、  
ピリジン-3-イルオキシ基、
- 20 4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルオキシ基、  
3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、  
3-フルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、  
3-シクロプロピル-ピリジン-2-イルオキシ基、  
3-メトキシカルボニルピリジン-2-イルオキシ基、
- 25 3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、  
5-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、  
5-フルオロピリジン-3-イルオキシ基、  
2, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ基、  
3, 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、

- ピリミジン-2-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、  
フェノキシ基、  
2-フルオロフェノキシ基、  
2, 4-ジクロロフェノキシ基、  
5 2, 6-ジフルオロフェノキシ基、  
2-アセチル-6-メチルフェノキシ基、  
2-フルオロ-6-ヒドロキシメチルフェノキシ基、  
2-フルオロ-6-フルオロメチルフェノキシ基、  
2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、  
10 2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、  
2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、  
2-アセチル-6-フルオロフェノキシ基、  
2-クロロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、  
2-クロロ-6-エタンスルホニルフェノキシ基、  
15 2-クロロ-6-シクロプロピルスルホニルフェノキシ基、  
2-メチルスルホニルフェノキシ基、  
2-フルオロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、  
2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェノキシ基、  
2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、  
20 2-メチルスルホニル-4-メチルフェノキシ基、  
4-メチルスルホニル-2-メトキシカルボニルフェノキシ基、  
2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、  
2-クロロ-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、  
2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、  
25 2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル  
)フェノキシ基  
エトキシ基、  
イソプロポキシ基、  
2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、

- 1-メトキシメチルプロポキシ基、  
 3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ基、  
 1-ヒドロキシメチルプロポキシ基、  
 2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、  
 5 2-メトキシプロポキシ基、  
 2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、  
 2-ヒドロキシエトキシ基、  
 2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、  
 2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ基、  
 10 2-フルオロ-1-メチルエトキシ基、  
 メチルカルバモイルメチルオキシ基、  
 シクロペンチルオキシ基、  
 シクロヘキシルオキシ基、  
 シクロヘプチルオキシ基、  
 15 2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基、  
 テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、  
 ブチロラクトン-2-イルオキシ基、  
 1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基  
 3-アリルオキシ基、  
 20 3-イソプロペニルオキシ基、  
 1-メチルアリルオキシ基、ヒドロキシ基、  
 ベンゾチアゾール-2-イルオキシ基、  
 キナゾリン-2-イルオキシ基、  
 5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イ  
 25 ルオキシ基、  
 等が挙げられ、これらのうち、例えば、シクロペンチルオキシ基、イソプロポキ  
 シ基、2-メトキシ-1-メチルエトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル  
 エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ基、フェニル  
 スルファニル基、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4H-[1, 2, 4

- トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチルー4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、3H-[1, 2, 3] トリアゾールー4-イルスルファニル基、イミダゾールー2-イルスルファニル基、ピリジンー2-イルスルファニル基、1-メチルピラゾールー3-イルスルファニル基、3-クロロピリジンー2-イルオキシ基、2-フルオロー6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、5-クロロー2-メチルー3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジンー4-イルオキシ基、2-フルオロー6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノー6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチルー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニルー6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジンー2-イルオキシ基等が好ましく、2-ヒドロキシ-1-メチルーエトキシ基、2-フルオロー1-フルオロメチルーエトキシ基、2-フルオローフェノキシ基、4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチルー4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、2-フルオロー6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、3-クロロピリジンー2-イルオキシ基、5-クロロー2-メチルー3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジンー4-イルオキシ基、2-フルオロー6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノー6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチルー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シアノー6-メチルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニルー6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジンー2-イルオキシ基等がより好ましい。

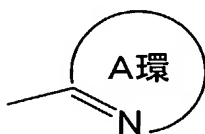
Xは、窒素原子又はCHを示す。

X及びYは、XがCHであり、かつ、Yが酸素原子である場合又はXが窒素原

子であり、かつ、Yが硫黄原子である場合が好ましい。

R<sup>2</sup>は、水素原子又はフッ素原子を示すが、これらのうち、水素原子が好ましい。

- 5 A環が示す「単環の又は双環のヘテロアリール基」とは、前記R<sup>1</sup>が示すヘテロアリール基のうち、式(I)中のキナゾリン又はピリドピリミジン骨格の4位に結合する式(II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基を意味する。

- 10 該ヘテロアリール基とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を各環当たり1乃至3有していてもよい、5又は6員の単環のヘテロアリール基を意味するか、或いは、9乃至10員の双環のヘテロアリール基を意味する。

- 15 該A環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基又はベンゾチアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、チアゾロピリジル基、ピラゾリル基又はピリジル基が好ましく、チアゾロピリジル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基又はピラゾリル基  
20 がより好ましい。

また、該A環は、前記置換基群βより選択される置換基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい。

- 25 該置換基の「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基等が挙げられる。

該置換基の「低級アルコキシ基」とは、前記定義の低級アルコキシ基と同様の



基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 5     該置換基の「ヒドロキシアルキル基」とは、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。

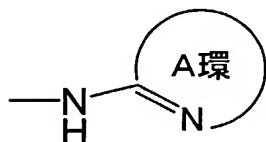
- 10    該置換基の「アミノアルキル基」とは、前記定義のアミノアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のアミノアルキル基中のアミノ基がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。

- 15    該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

該置換基の「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 20    該置換基の「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

以上より、置換基群  $\beta$  より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい、下記式 (II-1)



(II-1)

- 25    で表される基としては、具体的には、例えば、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ

ルアミノ基、5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、チアゾール-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルアミノ基、ピリミジン-4-イルアミノ基、5-メチル-ピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、ピリジン-2-イルアミノ基、5-メチルピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロピリジン-2-イルアミノ基、5-クロロ-チアゾール-2-イルアミノ基、イソキサゾール-3-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基、5-シアノピリジン-2-イルアミノ基、4-メチルチアゾール-2-イルアミノ基、4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ基又はピリダジン-3-イルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、5-メチル-ピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基又は3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基が好ましい。

式 (I) で現される本発明に係る化合物としては、具体的には、例えば、

[6-(4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
- [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
- 10 アミン、
- [6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 15 [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
- 20 [6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
- 25 アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-アミン、

- ベンズチアゾール-2-イル- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、  
[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、  
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル-アミン、
- 10 (5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、  
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン、  
(5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
- 15 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、  
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 [6- (2-ヒドロキシ- (1S) -メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル) ] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 25 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、  
[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]

- ル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、  
 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、  
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド  
 5 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン、  
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-アミン、  
 10 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 15 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -アミン、  
 20 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン  
 (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
 25 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-

4-イル-アミン、

(5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

5 6 - (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6 - (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6 - (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

10 (5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

15 6 - (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチルピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-フルオロピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

20 [6 - (ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6 - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

25 [6 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6 - (4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4] チアジア

ゾールー 5-イルーアミン、

[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾールー 3-イルスルファニル) -ピリド  
[3, 2-d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピラゾールー  
3-イル) -アミン、

- 5 [6- (3-フルオローベンゾニトリルー 2-イルスルファニル) -ピリド [3,  
2-d] ピリミジンー 4-イル] - 3-メチルー [1, 2, 4] チアジアゾー  
ルー 5-イルーアミン、

[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾールー 4-イルスルファニル) -ピリド  
[3, 2-d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピラゾールー

- 10 3-イル) -アミン、

[6- (5-メチルー 4H- [1, 2, 4] トリアゾールー 3-イルスルファニ  
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピ  
ラゾールー 3-イル) -アミン、

- 15 [6- (3-クロローピリジンー 2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-  
d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピラゾールー 3-イル) -  
アミン、

[6- (3-シアノーピリジンー 2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-  
d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピラゾールー 3-イル) -  
アミン、

- 20 [6- (3-アミドーピリジンー 2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-  
d] ピリミジンー 4-イル] - (1-メチルー 1H-ピラゾールー 3-イル) -  
アミン、

6- (1H-ベンズイミダゾールー 2-イルスルファニル) -N- (1-メチ  
ルー 1H-ピラゾールー 3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジンー 4-イ  
ルーアミン、

- 25 6-[(5-アミノー 4H- 1, 2, 4-トリアゾールー 3-イル)スルファニ  
ル] -N- (1-メチルー 1H-ピラゾールー 3-イル) ピリド (3, 2-d)  
ピリミジンー 4-イルーアミン、

N-ピラジンー 2-イルー 6- (4H- 1, 2, 4-トリアゾールー 3-イルス

- ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、  
 N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、  
 6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ  
 5 ド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル、  
 (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、  
 (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、  
 10 6-(メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-  
 15 2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ  
 ン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 20 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾ  
 ル-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 [6-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イ  
 ル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 [6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ  
 25 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア  
 ズロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
 [6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア  
 ズロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、



- [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- [6 - (3 - シアノピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 5 [6 - (3 - カルボキサミドピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- [6 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- [6 - (3 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 10 [6 - (メチルカルバモイル - メチルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- [6 - (3 - メチルスルホニルピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 15 [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- [6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 20 [6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 25 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール -

- 3-イル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、  
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、  
5 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -ピラジンを2-イル-アミン、  
10 [6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
3-フルオロ-2-( {4-[ (ピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
15 [6-(ブチラクトン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6-(2, 4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジンを2-イル-アミン、  
20 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-[2-(メチルスルホニル) フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、  
3-フルオロ-2-( {4-[ (5-メチルピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
25 6-(3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6-(3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (5-メチル-ピラジンを2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6-(3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1H-ピラゾール-

- 3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- (アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N- [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピラジン-2-イル  
 5 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリミジン-4-イル  
 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エトキシ] -N- [1, 3] チア  
 ズロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 10 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-1, 3-チアゾール-  
 2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリ  
 ン-4-イル-アミン、  
 6- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ) -N- (1-メチル-1  
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イ  
 ルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [ (5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1  
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-  
 20 ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル  
 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2,  
 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 25 6- [ (5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1  
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア  
 ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [ (3-メチルピリジ

- ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
- 5 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
- [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
- 6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 1- [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
- 5-クロロ-2-メチル-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -オン、
- 15 6- [ (6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- [3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- [3-クロロ-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ( {4- [ (3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
- 25 3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンズニトリル、
- 1- [3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、

- 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、  
3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ( {4- [(3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
- 5 6 - [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6 - [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 [2- ( {4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、  
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、  
[3, 5-ジフルオロ-4- ( {4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、  
3-フルオロ-2- ( {4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 25 6 - [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

- 1 — [3-メチル-2- ( [4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6 — [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 3-メチル-2- ( {4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2- ( [4- [ {1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- 6 — [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 [6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 15 6 — [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 — [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
- 20 等が挙げられ、これらのうち、例えば、
- [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン
- 25 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6- (2-ヒドロキシー (1S) -メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル) ] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6 - (4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - ピリド  
[3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン -  
2 - イル - アミン、

(5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 6 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イ  
5 ルスルファニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル - アミン、

(5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イルス  
ルファニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル - アミン、

[6 - (4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - ピリド  
[3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1H - ピラゾール -  
10 3 - イル) - アミン、

[6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン -  
4 - イル] - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

[6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン -  
4 - イル] - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

15 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) - キナゾリ  
ン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (1 - メチルピラゾー  
ル - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル - (1H - ピラゾール -  
20 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ( { 4 - [ (1 - メチル - 1H - ピラゾール -  
3 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル } オキシ) ピリダジン - 3 (2H) -  
オン、

6 - [2 - フルオロ - 6 - (フルオロメチル) フェノキシ] - N - (1 - メチ  
25 ル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

1 - [3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イ  
ル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル } オキシ) フェニル] エタノン、

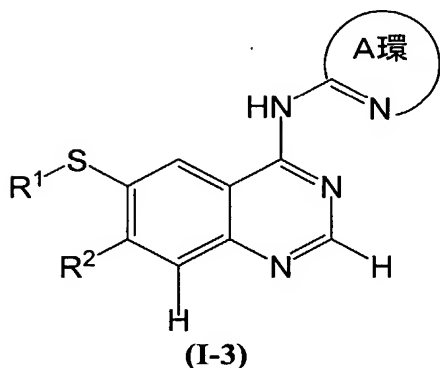
6 - [ (3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - [1 - (ジフルオロメ  
チル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] キナゾリン - 4 - イル - アミン、

- 6- [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- [3, 5-ジフルオロ-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 1- [3-メチル-2- ( [4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-メチル-2- ( {4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2- ( [4- [ {1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 3-フルオロ-2- ( {4- [ (ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
- が好ましい。

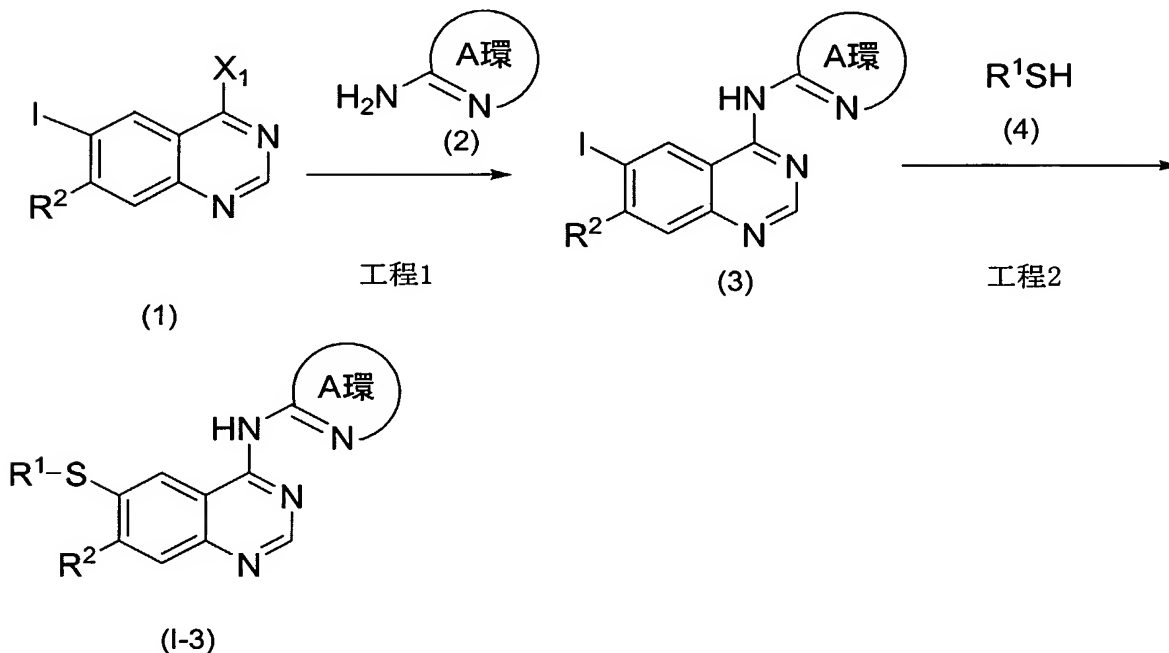


なお、以上で説明した $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Y、A環、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物のうち、式(I-3)



5 で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 $X_1$  は、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程1) 本工程は、化合物(1)と化合物(2)とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。

化合物(2)中の $X_1$ としては、塩素原子が好ましい。

10 本工程において用いられる化合物(2)の量は、化合物(1)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは1乃至10時間である。

反応温度は、通常室温乃至溶媒の沸点温度又は200度、好ましくは80度乃至150度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、フェノール、トルエン、キシレン、  
5 N, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す）、N, N-ジメチルアセ  
トアミド（以下、DMAと略す）、N-メチルピロリドン（以下、NMPと略  
す）、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す）、ジオキサン、ジメトキシエ  
タン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホル  
ム等が挙げられ、中でも、フェノール、エタノール、イソプロパノールが好まし  
10 く、フェノールがより好ましい。

このようにして得られる化合物（3）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、  
減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す  
るか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程2）本工程は、塩基及び銅塩の存在下、化合物（3）とチオール化合物  
15 （4）とを反応させて、本発明に係る化合物（I-3）を製造する方法である。

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、  
酸化銅等が挙げられる。

本工程において用いられる銅塩の量は、化合物（3）1当量に対して、通常0.  
01乃至20当量、好ましくは0.1乃至3当量、より好ましくは0.2乃至1  
20 当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,  
N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザ  
ビスクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン（DBU）、1, 5-アザビスクロ  
[4. 3. 0]ノナー5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリ  
25 ジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキ  
ノリン等の芳香族アミン；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウム  
エチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水  
酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウ  
ム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、

中でも例えばアルカリ金属炭酸塩及びピリジン等の芳香族アミンが好ましく、特に例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ピリジンがより好ましい。

- 本工程において用いられる塩基の量は、用いられる化合物（３）の量及び溶媒の種類により異なるが、化合物（３）１当量に対して、通常０．５乃至１０当量、  
 5 好ましくは１乃至５当量、より好ましくは１乃至３当量である。

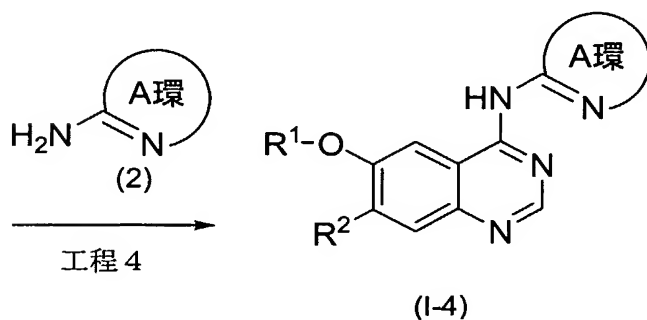
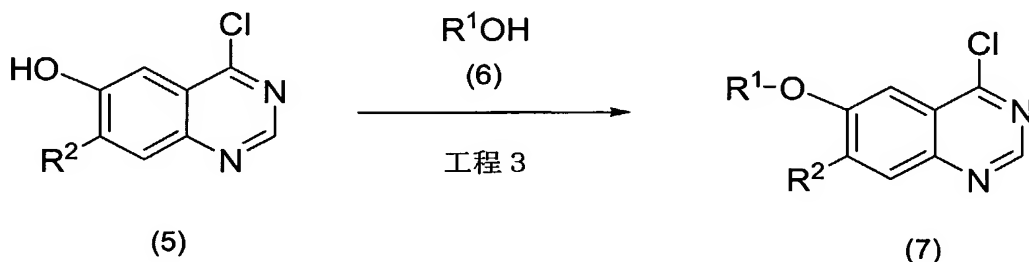
反応時間は、通常０．１時間乃至５０時間であり、好ましくは０．５時間乃至２０時間、より好ましくは１時間乃至１０時間である。

反応温度は、通常５０度乃至２００度であり、好ましくは８０度乃至１７０度、より好ましくは１００度乃至１６０度である。

- 10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリン、エタノール、イソプロパノール、ジメトキシエタン等が挙げられ、これらのうち、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリンが好ましく、DMA又はDMFがより好ましい。

- このようにして得られる本発明に係る化合物（Ⅰ－３）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー  
 15 等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物（Ⅰ－４）は、例えば、以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 3) 本工程は、化合物 (5) と化合物 (6) をと反応させて、化合物 (7) を製造する反応である。本反応は、いわゆる Mitsunobu 反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法 (例えば、(Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第 1 巻、1981 年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられる化合物 (6) の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量であり、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物 (5) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

反応時間は、通常 1 乃至 48 時間、好ましくは 4 乃至 12 時間である。

反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 15 乃至 30 度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば THF、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

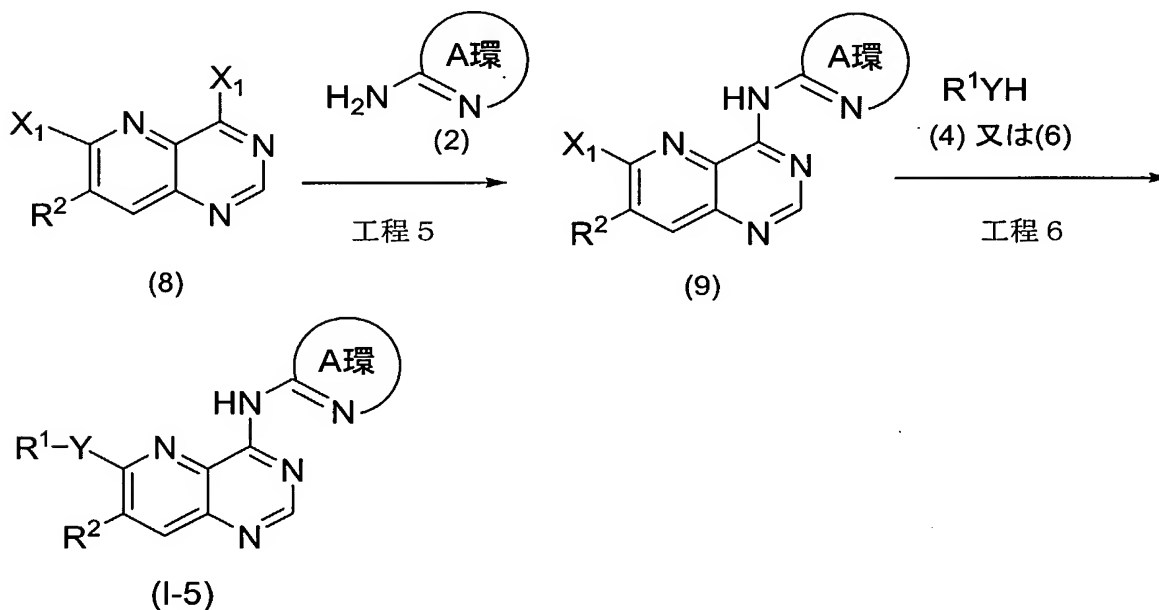
ることができる。

(工程 4) 本工程は、化合物 (7) と前記化合物 (2) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

本工程における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 1 と同様である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-5) は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 5) 本工程は、化合物 (8) と前記化合物 (2) とを反応させることにより、化合物 (9) を製造する方法である。

$X_1$  としては、塩素原子が好ましい。

15 本反応における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 1 と同様である。

このようにして得られる化合物 (9) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離することなく、次工程に付すことができる。

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(9)と化合物(4)又は(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-5)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(4)又は(6)の量は、化合物(9) 1当量に対して、1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシドがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(9) 1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、不活性溶媒が好ましく、具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホ

5 ルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、DMF、DMA、NMP、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、THF、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、DMF又はDMA等がより好ましい。

反応時間は、通常0. 2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

10 反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

15 本発明によって提供される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)に包含される上記式(I-3)、(I-4)又は(I-5)の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

20 本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

25 当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキ

シル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

10      また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

15      本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロ  
20      クリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアル  
25      コール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従っ



て調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

(製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 $\mu$ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 $\mu$ mの大きさの顆粒剤とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは約0.01～50mg/kgであり、より好ましくは、約0.1から10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

- 10 上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

- 20 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

- 25 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成

物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

- 5 上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

- 10 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

- 15 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活  
20 性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カシュー剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

- 25 式（I）の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

（表1）

注射用懸濁液（I. M.）

	mg/ml
式（I）の化合物	10
メチルセルロース	5.0

62

T w e e n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

(表 2)

錠剤

	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

(表 3)

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表 4)

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c .	1.2 m g
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

- 5 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式

- 10 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例として

は、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビグアナイド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)

5 (c) PPARアゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

10 (f)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び

(g) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)

15

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

20

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

25 (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製Wakogel (登録商標) C-300またはバイオタージ社製KP-Sil (登録商標)

Silica プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 Kieselgel<sup>TM</sup> 60 F<sub>254</sub>, Art. 5744 を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 Chromatorex (登録商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。

マススペクトルは Waters 社製 micromass ZQ を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) 又は大気圧化学イオン化法 (APCI) で測定した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200 MHz; Varian)、Gemini-300 (300 MHz; Varian)、Mercury 400 (400 MHz; Varian) 又は Inova 400 (400 MHz; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全  $\delta$  値を ppm で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

d d : ダブルダブレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

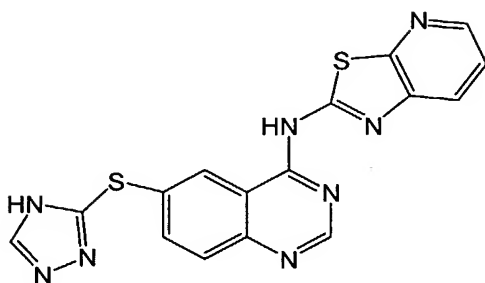
b r : ブロード

5 q : カルテット

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

# 実施例 1



[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾ

10 リン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン 1.00 g (3.44 mmol) とチア  
ゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン 0.70 g (4.64 mmol)  
1) をフェノール (10 ml) 中、135度で4時間加熱撹拌した。反応液にク  
ロロホルムを加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、  
15 濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル  
ム：メタノール=50：1) により精製し、(6-ヨード-キナゾリン-4-イ  
ル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン 486 mg (収率：  
35%) を黄色固体として得た。

得られたヨード体 80 mg (0.197 mmol) のN, N-ジメチルアセト  
20 アミド溶液 (2 ml) に、ヨウ化銅 38 mg (0.197 mmol)、炭酸セシ  
ウム 128 mg (0.394 mmol) 及び3-メルカプト-1, 2, 4-トリ  
アゾール 30 mg (0.295 mmol) を加えた後、140度で5時間撹拌し  
た。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得

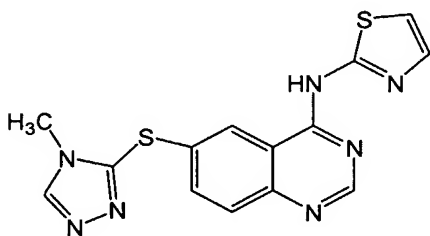
られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝8：1）により精製し、表題化合物15mg（収率：20％）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.43–7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記実施例1と同様の方法により、実施例2–21の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

#### 実施例2



[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

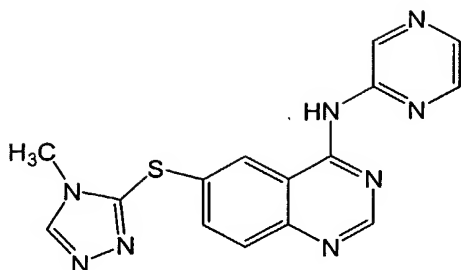
実施例2の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-チアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.60–7.80 (2H, m), 8.00–8.35 (2H, m), 8.49 (1H, br s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例3





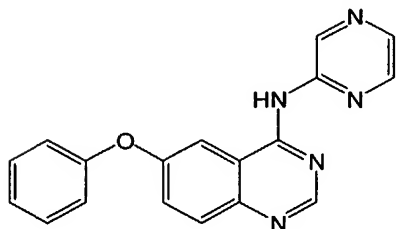
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

実施例3の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.68 (3H x 2/3, s), 3.70 (3H x 1/3, s), 7.38-7.70 (2H x 2/3, m), 7.77-7.98 (2H x 1/3, m), 8.03-8.62 (4H, m), 8.62 (1H x 2/3, brs), 8.70 (1H x 2/3, brs), 8.99 (1H x 1/3, brs), 10.00 (1H x 1/3, brs)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例4



(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

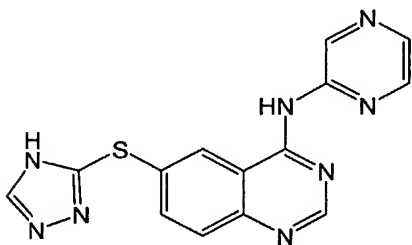
15 実施例4の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.06-7.20 (2H, m), 7.35-7.

5 2 (3H, m), 7.60–8.30 (5H, m), 8.37 (1H x 1/2, br s), 8.62 (1H x 1/2, br s), 8.89 (1H x 1/2, br s), 10.07 (1H x 1/2, br s)

ESI-MS (m/e) : 316 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 実施例 5



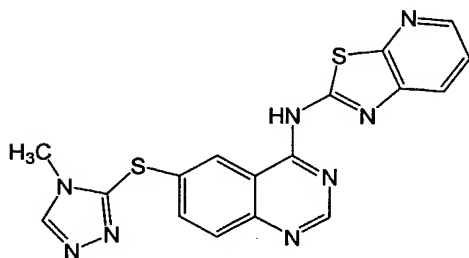
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 5 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.85–7.98 (2H, m), 8.04–8.60 (4H, m), 8.63 (1H x 1/3, br s), 8.74 (1H x 1/3, br s), 8.85 (1H x 2/3, br s), 9.95 (1H x 2/3, br s)

ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 6



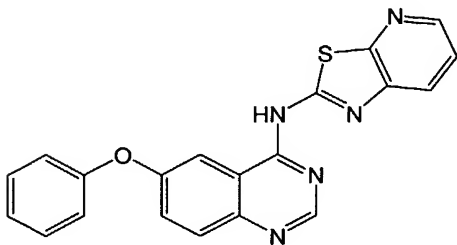
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 6 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=8.0, 4.4\text{ Hz}$ ), 7.70-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd,  $J=4.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7



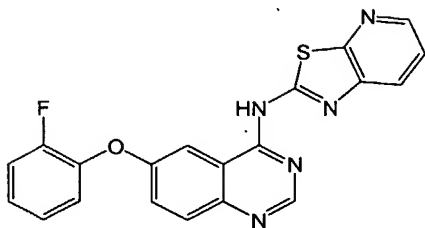
(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 7 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及びフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.07-7.27 (3H, m), 7.32-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ) : 372  $[M+H]^+$

# 実施例 8



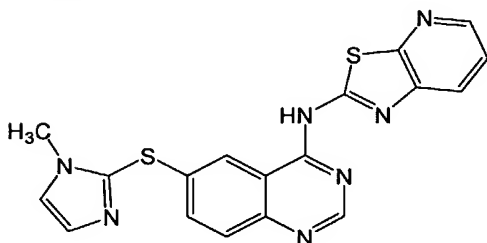
[6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 5 実施例 8 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.19-7.77 (6H, m), 7.77 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, br-d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 390  $[M+H]^+$

# 実施例 9



[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

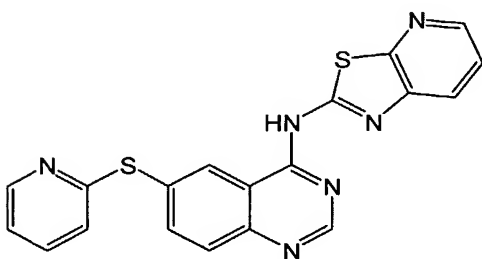
- 15 実施例 9 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプト-1-メチル-イミダゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

を組み合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.74 (3H, s), 7.15 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 7.41 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8$  Hz), 7.43–8.00 (3H, m), 8.03 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 8.40–8.52 (2H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 10



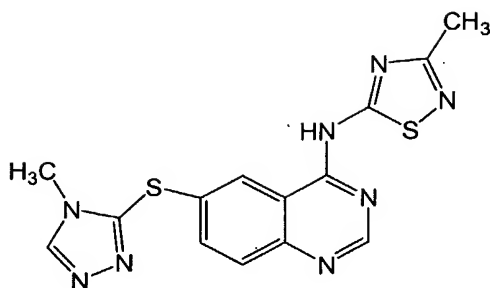
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾ  
ロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

- 10 実施例 10 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 2-メルカプトピリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.04–7.16 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8$  Hz), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, br-d,  $J=8.7$ ), 7.90–8.04 (2H, m), 8.29 (1H, br s), 8.41–8.52 (2H, m), 8.33 (1H, br s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 11



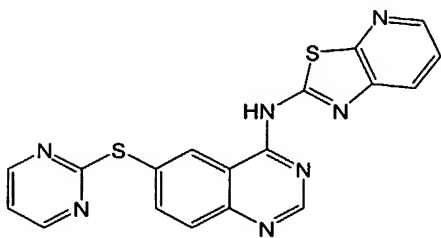
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 11 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、5-アミノ-2-メチル-1,2,4-チアジアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 12



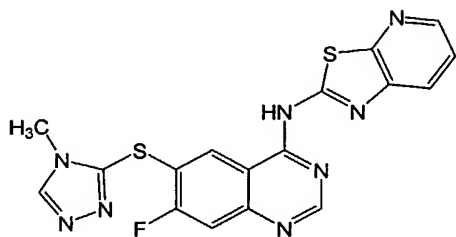
[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5,4-b] ピリジン-2-イル-アミン

15 実施例 12 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5,4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.07 (1H, t,  $J=4.8$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.80–8.12 (3H, m), 8.40–8.60 (4H, m), 8.78 (1H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 5 実施例 13



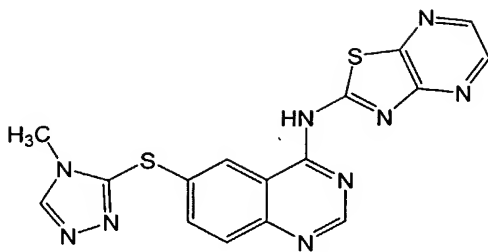
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 実施例 13 の化合物は、4-クロロ-7-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン、  
 10    チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, br-d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ),  
 15    7.98 (1H, br-d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br-d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.60–8.90 (2H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 実施例 14



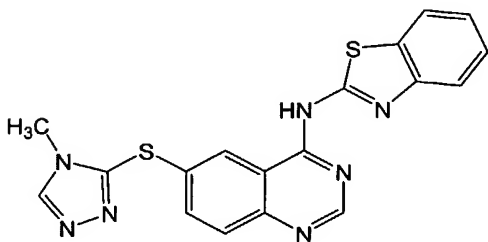
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4,5-b]ピラジン-2-イル-アミン

実施例14の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 7.74–7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例15



ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

実施例15の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ベンズチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

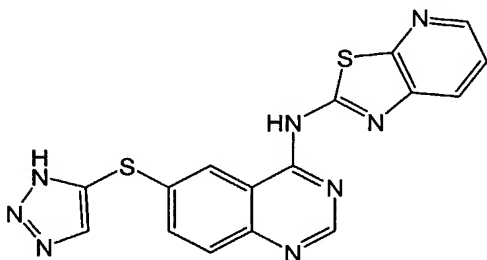


せることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.31–8.34 (2H, m) 8.60 (1H, s)

5 ESI-MS ( $m/e$ ) : 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 16



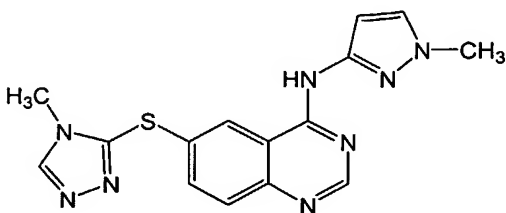
[6-((3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

10 実施例 16 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3H-[1,2,3]トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.43 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.65–7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.39–8.60 (3H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 17



(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]

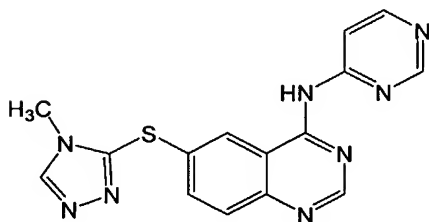
ル]ーアミン

実施例 17 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、3-アミノ-  
1-メチル-1H-[1, 2]ピラゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,  
2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又は  
5 これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.  
88 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  
7.89 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=$   
8.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ),  
10 8.78 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 18



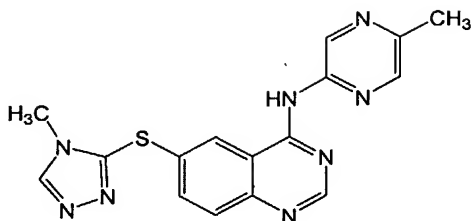
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル)-キナゾリン-4-イル]ーピリミジン-4-イルーアミン

15 実施例 18 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、4-アミノピリ  
ミジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実  
施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること  
により製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m),  
20 7.59-7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=8.8, 1.6$   
Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, br s),  
8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.50 (1  
H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 19

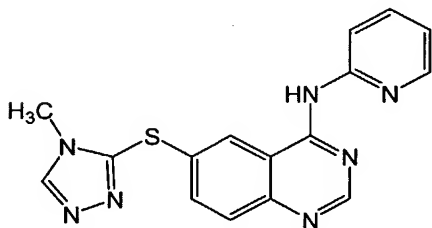


(5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2,  
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン

実施例 19 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-  
 5 5-メチルピラジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾール  
 を用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み  
 合わせるにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s),  
 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.8,  
 10 2.0 Hz), 8.44 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.74  
 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.83 (1H, s), 9.35 (1H, s)  
 ESI-MS (m/e) : 351 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 20



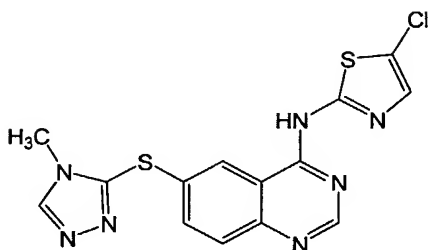
[6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
 15 ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン

実施例 20 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノピリ  
 ジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施  
 例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること  
 により製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85–7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26–8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)

5 ESI-MS ( $m/e$ ) : 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 21



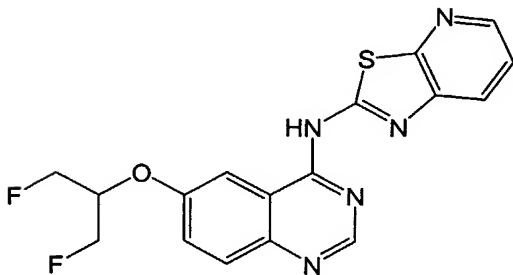
(5-クロロチアゾール-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

10 実施例 21 の化合物は、4-クロロ-6-ヨードキナゾリン、2-アミノ-5-クロロチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.70–7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, s)

15 ESI-MS ( $m/e$ ) : 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 22



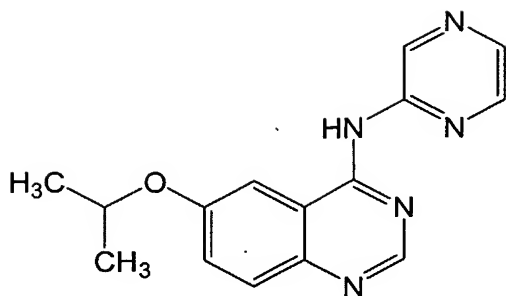
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン 500 mg (2.78 mmol)、  
 1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール 800 mg (8.33 mmol) 及びト  
 5 リフェニルホスフィン 2.18 g (8.33 mmol) を THF 30 ml に溶解  
 し、ジエチルアゾジカルボキシレート 3.62 g (8.33 mmol) を室温で  
 加えた。反応液をさらに室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣  
 10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2）によ  
 り精製し、4-クロロ-6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキ  
 シ)-キナゾリン 530 mg (収率：74%) を黄色固体として得た。

得られたクロロ体 38 mg (0.147 mmol) とチアゾロ[5, 4-b]  
 ピリジン-2-イル-アミン 22 mg (0.147 mmol) をフェノール (0.  
 2 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1  
 15 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた  
 残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：  
 1）により精製し、表題化合物 15 mg (収率：27%) を黄色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.  
 86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd,  
 20 J=8.0, 4.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz),  
 7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0,  
 1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.22 (1H, s),  
 8.45 (1H, dd, J=4.4, 1.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]<sup>+</sup>

25 実施例 23



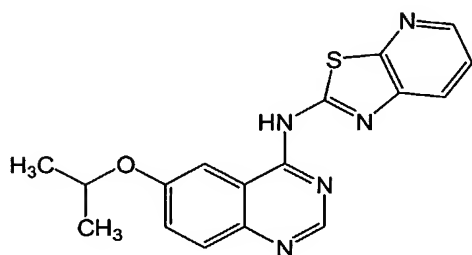
(6-イソプロポキシキノザリン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン

実施例 23 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキノザリン、2-プロパノール及び2-アミノピラジンをを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.70–4.90 (1H, m), 7.19–7.68 (2H, m), 7.89–8.08 (1H x 3/2, m), 8.18–8.40 (2H, m), 8.71 (1H x 1/2, br s), 8.83 (1H x 1/2, br s), 10.10 (1H x 1/2, br s)

- 10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 282  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 24



(6-イソプロポキシキノザリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

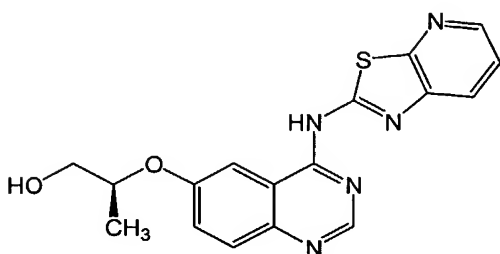
実施例 24 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキノザリン、2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.8

5 (1H, b r s) , 7. 3 4 (1H, d d, J=8. 4, 4. 0 H z) , 7. 3 8 (1H, d, J=8. 0 H z) , 7. 7 1 (1H, b r s) , 7. 9 0 (1H, b r s) , 7. 9 5 (1H, d d, J=8. 0, 1. 2 H z) , 8. 2 0 (1H, b r s) , 8. 4 3 (1H, d, J=4. 0 H z)

5 E S I - M S (m/e) : 3 3 8 [M+H]<sup>+</sup>

# 実施例 2 5



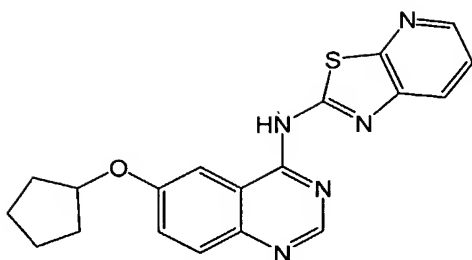
[ 6 - ( 2 - ヒ ド ロ キ シ - ( 1 S ) - メ チ ル - エ ト キ シ - キ ナ ゾ リ ン - 4 - イ ル ) ] - チ ア ゾ ロ [ 5 , 4 - b ] ピ リ ジ ン - 2 - イ ル - ア ミ ン

実施例 2 5 の化合物は、4 - ク ロ ロ - 6 - ヒ ド ロ キ シ - キ ナ ゾ リ ン、( 2 S ) - 1 - ( t e r t - ブ チ ル ジ メ チ ル シ リ ル オ キ シ ) - 2 - プ ロ パ ノール及びチアゾ  
ロ [ 5 , 4 - b ] ピ リ ジ ン - 2 - イ ル - ア ミ ンを用いて、実施例 2 2 と同様の方  
法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O ) δ : 1. 3 5 ( 3 H, d, J=6. 0 H z) , 3. 6 1 - 3. 6 7 ( 2 H, m) , 4. 7 5 ( 1 H, m) , 7. 6 1 ( 1 H, d d, J = 8. 0, 4. 8 H z) , 7. 7 6 ( 1 H, d d, J=8. 8, 2. 4 H z) , 8. 0 4 ( 1 H, d, J=8. 8 H z) , 8. 1 4 ( 1 H, d d, J=8. 0, 1. 6 H z) , 8. 1 9 ( 1 H, d, J=2. 4 H z) , 8. 5 8 ( 1 H, d d, J=4. 8, 1. 6 H z) , 9. 2 7 ( 1 H, s)

E S I - M S (m/e) : 3 5 4 [M+H]<sup>+</sup>

# 実施例 2 6



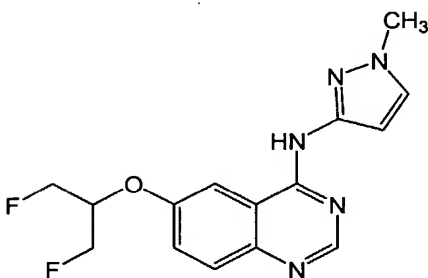
(6-(シクロペンチルオキシ)キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 26 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、シクロペンタノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.69–2.05 (8H, m), 5.00 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=8.0, 6.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, brs), 7.94 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, brs), 8.43 (1H, brs)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 27



[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-アミン

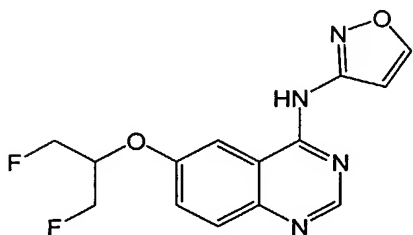
実施例 27 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-[1,2]ピ



ラゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.60–4.70 (2H, m), 4.74–4.85 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)  
 ESI-MS ( $m/e$ ) : 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 28



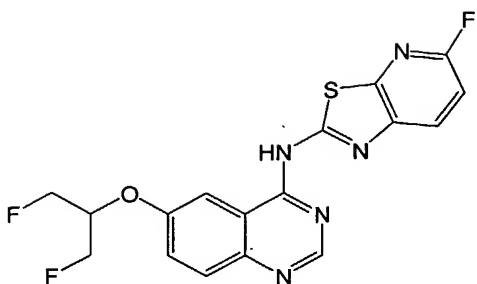
#### 10 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イル-アミン

実施例 28 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノイソオキサゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4.72–4.84 (2H, m), 4.85–4.88 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS ( $m/e$ ) : 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 29



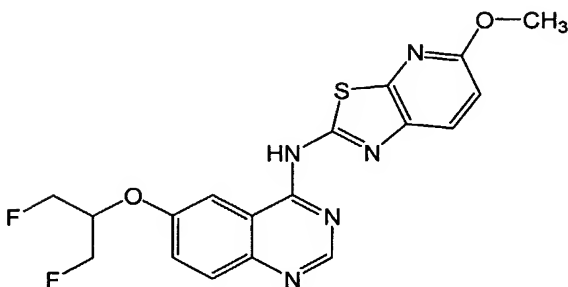
[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethyl)ethoxy)phenyl)-4-(5-fluoro-1H-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamino)quinazoline]

- 実施例 29 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キノザリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-フルオロ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 30



[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethyl)ethoxy)phenyl)-4-(5-methoxy-1H-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamino)quinazoline]

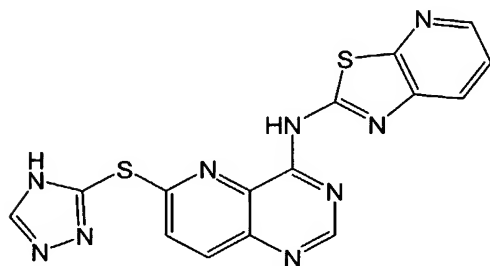
- 実施例 30 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キノザリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び5-メトキシ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又

はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4.04 (3H, s), 4.70–4.75 (2H, m), 4.80–4.86 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.78–7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 31



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド  
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-  
2-イル-アミン

4、6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン 100 mg (0.503 mmol) とチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 76 mg (0.503 mmol) をフェノール (0.3 ml) 中、140度で2時間加熱撹拌した。  
 15 た。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体をさらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) により精製し、(6-クロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 78 mg (収率：45%) を黄色固体として得た。

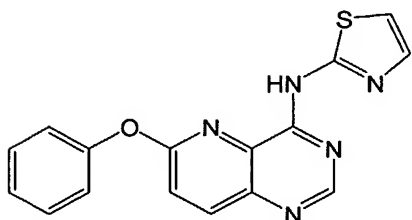
20 得られたクロロ体 25 mg (0.080 mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1 ml) に、DBU 18 mg (0.120 mmol) 及び3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 12 mg (0.120 mmol) を加えた後、140度で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取

HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 10 : 90) により精製し、表題化合物 4 mg (収率 : 13%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7.70 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.61–8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 32



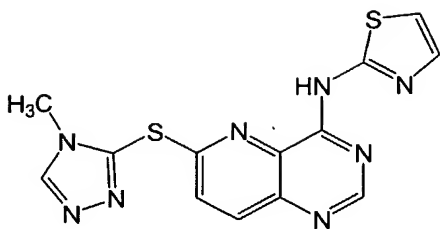
### (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン

実施例 32 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、2-アミノチアゾール及びフェノールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.04 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.48–7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 322  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 20 実施例 33



[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

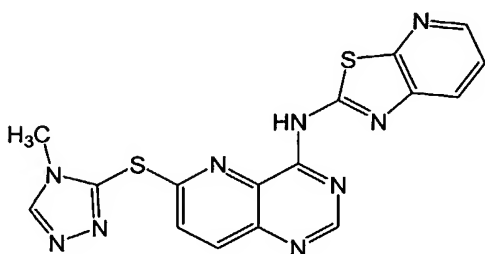
実施例33の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、

5 2-アミノチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.82 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 343 [M+H]<sup>+</sup>

実施例34



15 [6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

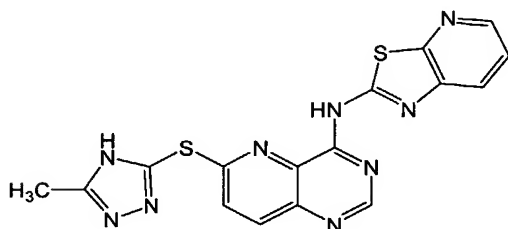
実施例34の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-

メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 35



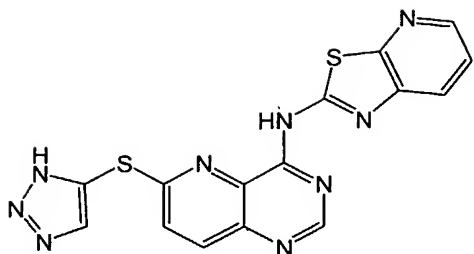
10 [6-(5-メチルー 4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

15 実施例 35 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-5-メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

20 ESI-MS ( $m/e$ ) : 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 36



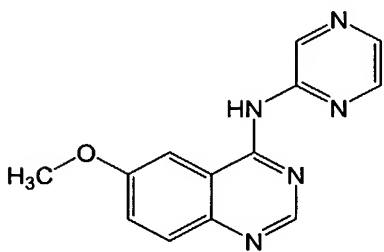
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -アミン

実施例 36 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、  
 5 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.42 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.4 Hz),  
 10 8.48 (1H, br s), 8.90 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 37



(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン

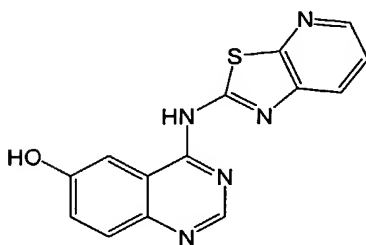
実施例 37 の化合物は、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン及び 2-アミノ  
 15 ピラジンを用いて、実施例 1 において、(6-ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.99 (3H x 1/2, s), 4.01 (3H

$\times 1/2$ , s), 7.14–8.35 (5H, m), 8.39 (1H  $\times 1/2$ , br s), 8.72 (1H  $\times 1/2$ , br s), 8.85 (1H  $\times 1/2$ , br s), 10.10 (1H  $\times 1/2$ , br s)

ESI-MS (m/e) : 255 [M+H]<sup>+</sup>

#### 5 実施例 38



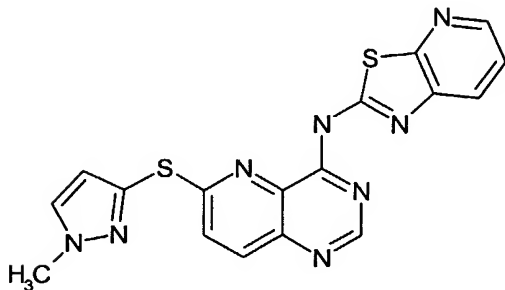
(6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 38 の化合物は、6-アセトキシ-4-クロロキナゾリン及びチアゾロ  
 [5,4-b]ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 1 において (6-  
 10 ヨードキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イ  
 ルアミンの製造に用いた方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常  
 法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  : 7.49–7.53 (2H, m), 7.77 (1H,  
 br s), 7.98 (1H, br s), 8.07 (1H, br s), 8.45  
 15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 10.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 296 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 39





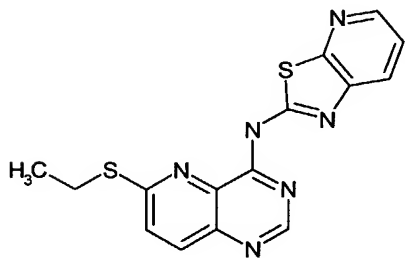
6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 39 の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4.09 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 40



(6-エチルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

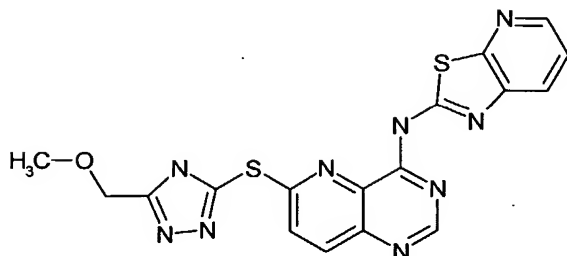
実施例 40 の化合物はエタンチオール、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン及びチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.40 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H,

d d,  $J = 4.8, 1.6 \text{ Hz}$ ), 8.95 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 341  $[M+H]^+$

#### 実施例 4 1



#### 5 (5-メトキシメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)- チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピリド[3,2-d]ピリミジン- 4-イル-アミン

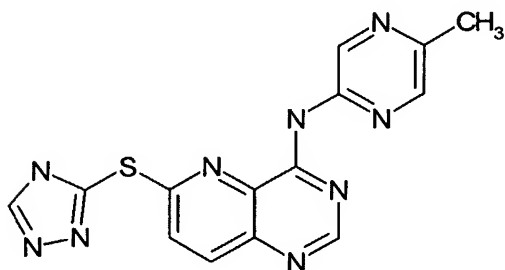
実施例 4 1 の化合物は、3-メルカプト-5-メトキシメチル[1,2,4]ト  
リアゾール、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン及びチアゾロ

10 [5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、  
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.55 (3H, s), 4.75 (2H, s),  
7.49 (1H, d d,  $J = 8.0, 4.8 \text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J =$   
8.8 Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  
15  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 8.96 (1H,  
s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 424  $[M+H]^+$

#### 実施例 4 2



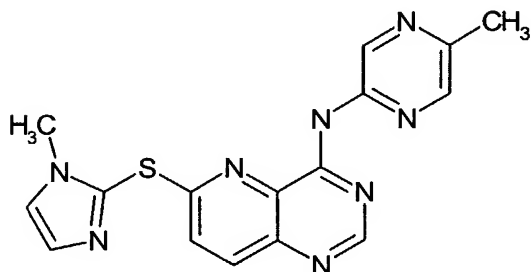
#### 20 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1,2,4-トリアゾール-3-イ ルスルファニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 4 2 の化合物は、3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン及び2-アミノ-5-メチルピラジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2. 6 0 (3H, s), 7. 6 4 (1H, d,  $J = 9. 20\text{ Hz}$ ), 8. 0 6 (1H, d,  $J = 9. 20\text{ Hz}$ ), 8. 2 3 (1H, s), 8. 5 2 (1H, s), 8. 8 0 (1H, s), 9. 8 8 (1H, d,  $J = 1. 6\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ) : 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例 4 3



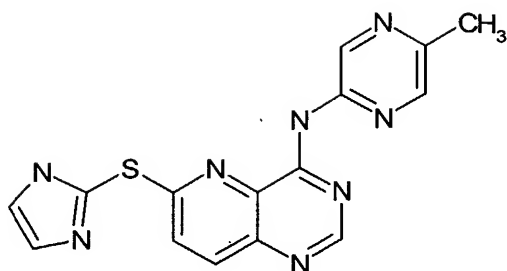
6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 4 3 の化合物は、2-メルカプト-1-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2. 6 0 (3H, s), 3. 8 2 (3H, s), 7. 3 4 (1H, d,  $J = 1. 2\text{ Hz}$ ), 7. 3 9-7. 4 3 (2H, m), 8. 0 7 (1H, d,  $J = 8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 2 9 (1H, s), 8. 8 0 (1H, s), 9. 8 5 (1H, d,  $J = 1. 2\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ) : 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 4 4



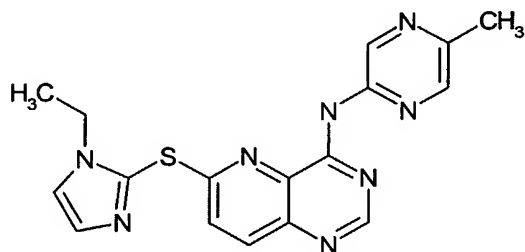
6 - (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 4 4 の化合物は、2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル  
5 ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実  
施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること  
により製造した。

<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 2. 5 9 (3H, s) , 7. 3 2 (1H, d, J = 8. 8 Hz) , 7. 3 5 (2H, s) , 8. 0 0 (1H, d, J = 8. 8 Hz) , 8. 2 7 (1H, d, J = 1. 2 Hz) , 8. 7 6 (1H, s) , 9. 8 3 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 4 5



15 6 - (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

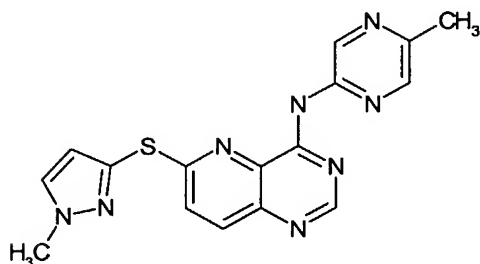
実施例 4 5 の化合物は、1-エチル-2-メルカプトイミダゾール、2-アミ  
ノ-5-メチル-ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミ  
ジンをういて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と  
20 を組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 1. 4 2 (3H, t, J = 7. 2 Hz) , 2. 5

9 (3H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.83 (1H, d,  $J=1.2$  Hz)

5 ESI-MS ( $m/e$ ): 365  $[M+H]^+$

#### 実施例 46



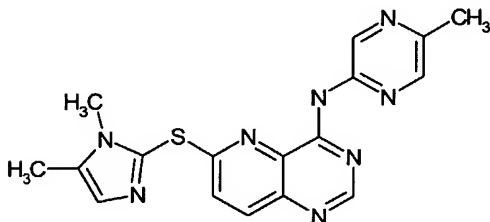
(5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

10 実施例 46 の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1$ HNMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.59 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.85 (1H, d,  $J=1.2$  Hz)

ESI-MS ( $m/e$ ): 351  $[M+H]^+$

#### 20 実施例 47



6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル

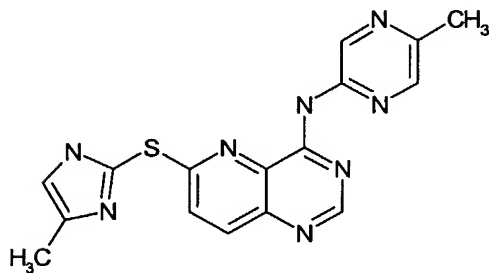
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

- 実施例 47 の化合物は、2-メルカプト-1, 5-ジメチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.84 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ )

- 10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48



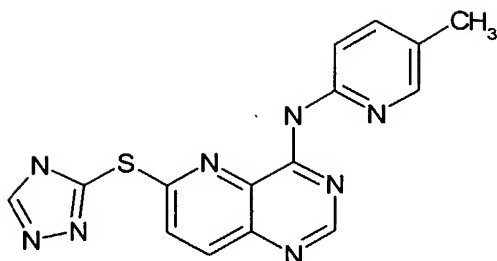
6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

- 15 実施例 48 の化合物は、2-メルカプト-4-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ )

$\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49



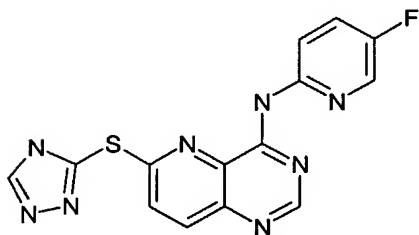
(5-メチルピリジン-2-イル)-6-(1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例49の化合物は、3-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 3.2\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例50



(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

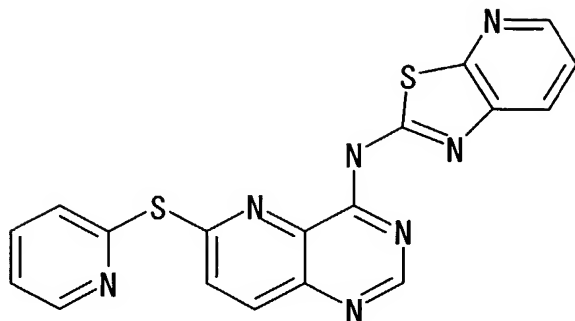
実施例50の化合物は、3-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、2-アミノ-5-フルオロピラジン及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.51-7.60 (2H, m), 7.63 (1

H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, s), 8.77–8.81 (1H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 341  $[M+H]^+$

# 5 実施例 5 1



[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン

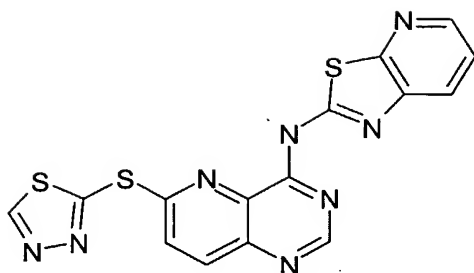
実施例 5 1 の化合物は、2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.45 (2H, m), 7.67–7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82–7.87 (1H, m), 8.06–8.08 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.48–8.50 (1H, m), 8.67–8.69 (1H, m), 8.97 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 390  $[M+H]^+$

# 実施例 5 2





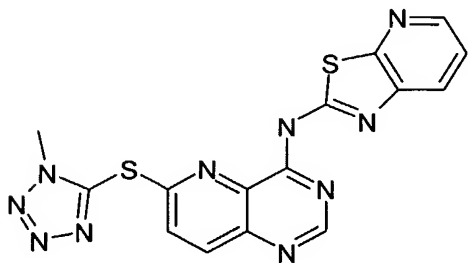
[6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 5 2 の化合物は、2-メルカプト-[1,3,4]チアジアゾール、チア  
5 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリド  
[3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方  
法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO) δ 7.46 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz),  
7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.6,  
10 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.53 (1H, dd,  
J=1.6, 4.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.52 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 397 [M+H] +

実施例 5 3



[6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-ピリド  
15 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-  
2-イル-アミン

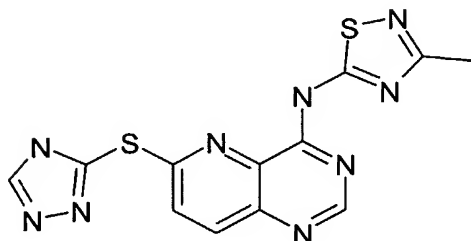
実施例 5 3 の化合物は、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール、チ  
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリ

ド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  4.15 (3H, s), 7.56 (1H, dd,  $J=4.6, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.19-8.22 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, dd,  $J=1.6, 4.6\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 395  $[M+H]^+$

実施例 54



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド  
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジ  
ゾール-5-イル-アミン

実施例 54 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、  
 5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジゾール及び4, 6-ジクロ  
 15 ローピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これ  
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

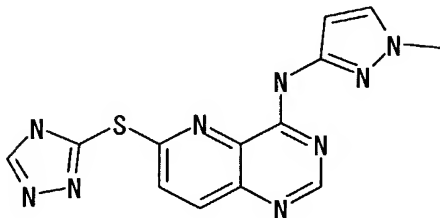
tert-ブトキシカリウム 80 mg (0.72 mmol) の N, N-ジメチル  
 アセトアミド溶液 (3 ml) に 3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリア  
 ザール 54 mg (0.54 mmol) 及び (6-クロロピリド [3, 2-d]  
 ピリミジン-4-イル)-3-メチル-[1, 2, 4] チアジゾール-5-イ  
 20 ル-アミン 100 mg (0.36 mmol) を加えた後、130度で16時間攪  
 拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、  
 得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 9  
 0 : 10 → 10 : 90) により精製し、表題化合物 3 mg (収率 : 2%) を黄色

固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.53 (3H, s), 7.61 (1H, s), 8.25–8.27 (2H, m), 8.94 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 5 実施例 55



[6-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド  
[3,2-d]ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-  
3-イル)-アミン

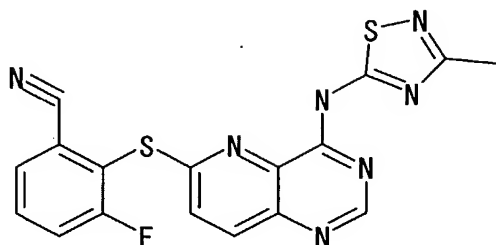
実施例 55 の化合物は、3-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、3-ア  
 10 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4,6-ジクロロ-ピリド [3,2-  
 d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ  
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

tert-ブトキシカリウム 120 mg (1.06 mmol) の N,N-ジメチ  
 ルアセトアミド溶液 (5 ml) に 3-メルカプト-4H-[1,2,4]トリア  
 15 ゾール 128 mg (1.27 mmol) 及び (6-クロロ-ピリド [3,2-  
 d]ピリミジン-4-イル)-3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール 11  
 0 mg (0.42 mmol) を加えた後、130 度で 5 時間攪拌した。反応液に  
 水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を  
 逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 1  
 20 0 : 90) により精製し、表題化合物 57 mg (収率 : 33%) を黄色固体とし  
 て得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=$

3. 6 Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 73 (1H, s),  
8. 84 (1H, s) ESI-MS (m/e) : 326 [M+H] +

# 実施例 56



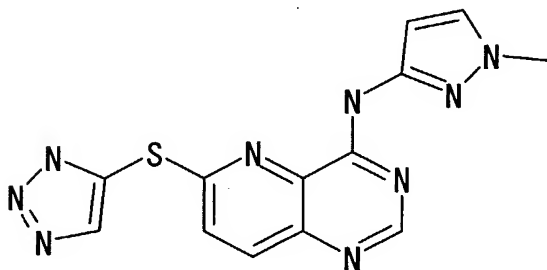
5 [6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 56 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ベンゾニトリル、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 59-7. 64 (1H, m), 7. 68 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 75-7. 79 (2H, m), 8. 20 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 98 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 396 [M+H] +

# 15 実施例 57

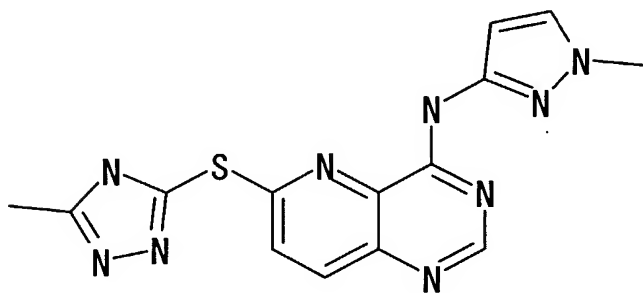


[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 57 の化合物は、4-メルカプト-3H-[1, 2, 3] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.98–8.00 (2H, m), 8.69 (1H, s)  
ESI-MS ( $m/e$ ) : 326  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 58



- 10 [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 58 の化合物は、3-メルカプト-5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロ

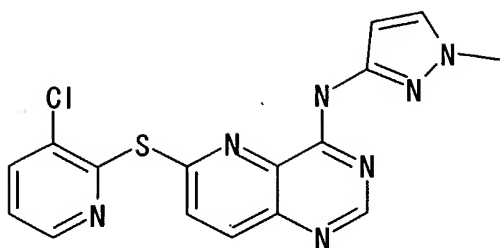
- 15 ローピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.57 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.$

- 20 8 Hz), 8.70 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 59



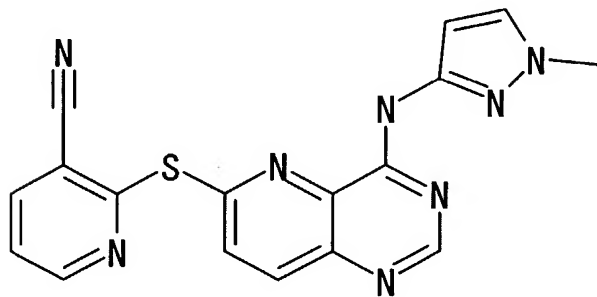
[6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例59の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-  
 5 1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.17-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, dd,  $J=4.5, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例60



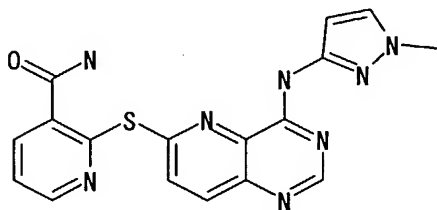
[6-(3-シアノピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 60 の化合物は、3-シアノ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3. 82 (3H, s), 6. 78 (1H, d,  $J=2. 2\text{ Hz}$ ), 7. 63-7. 65 (1H, m), 7. 72 (1H, d,  $J=2. 2\text{ Hz}$ ), 8. 03 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 21 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 48-8. 50 (1H, m), 8. 76 (1H, s), 8. 79-8. 79 (1H, m)

- 10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 61



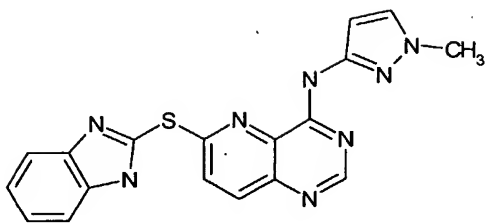
[6-(3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 15 実施例 61 の化合物は、3-カルバモイル-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3. 80 (3H, s), 6. 86 (1H, d,  $J=2. 2\text{ Hz}$ ), 7. 27-7. 30 (2H, m), 7. 71 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 95 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 00-8. 02 (1H, m), 8. 46-8. 48 (1H, m), 8. 60 (1H, s).

$\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 6 2



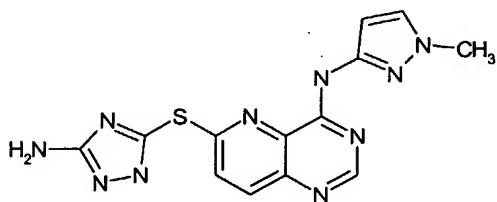
6-((1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 2 の化合物は、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 7.45-7.51 (3H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.99 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 15 実施例 6 3



6-[(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

20 実施例 6 3 の化合物は、5-アミノ-3-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これ

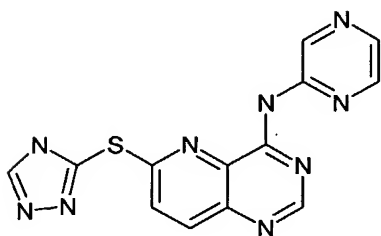


に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 341 [M+H]

実施例 64



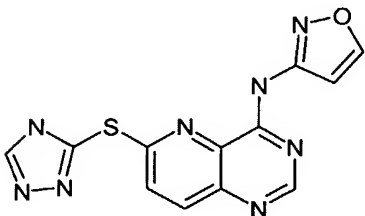
10 N-ピラジニン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 64 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-ピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 324 [M+H]

20 実施例 65



N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-

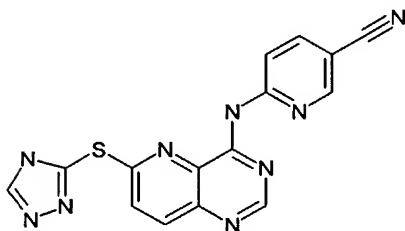
3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 5 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、  
3-アミノオキサゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン  
を用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを  
5 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7. 37 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8. 10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8. 65 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8. 72 (1H, s), 8. 75 (1H, s)

10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 313 [ $\text{M}+\text{H}$ ]

実施例 6 6



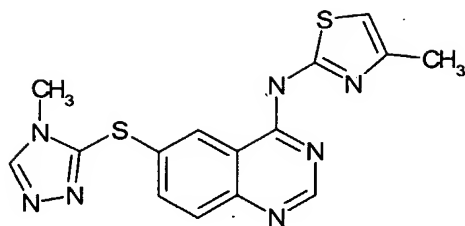
6- {[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ  
ド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル

15 実施例 6 6 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、  
2-アミノ-5-シアノ-ピリジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-  
d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ  
らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7. 72-7. 75 (1H, m), 8. 24  
20 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8. 39-8. 41 (1H, m), 8. 80  
(1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8. 85-8. 93 (2H, m), 9. 62  
(1H, s)

$\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 348 [ $\text{M}+\text{H}$ ]

実施例 6 7



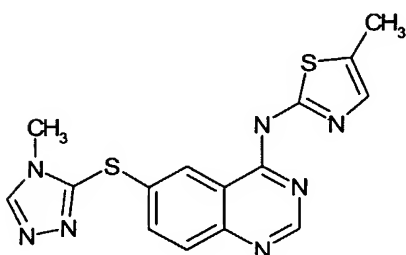
(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2,  
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 67 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4] トリア  
 ザール、2-アミノ-4-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-  
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ  
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.40 (3H, s), 3.66 (3H, s),  
 6.55 (1H, s), 7.64 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),  
 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 68



(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2,  
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン

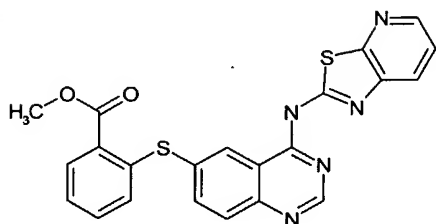
実施例 68 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4] トリア  
 ザール、2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-  
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ  
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 3.65 (3H, s),  
 7.13 (1H, s), 7.62 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),

8. 31 (1H, s), 8. 46 (1H, s)

E S I-MS (m/e) : 354 [M+H]<sup>+</sup>

# 実施例 69



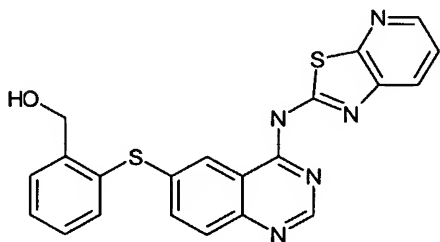
## 5 6-(メチルベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 69 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸メチル、チアゾロ [5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 99 (3H, s), 6. 96 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23-7. 27 (1H, m), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 44-7. 48 (1H, m), 7. 91 (1H, br s), 8. 02-8. 08 (4H, m), 8. 45-8. 46 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

E S I-MS (m/e) : 446 [M+H]<sup>+</sup>

# 実施例 70



## 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b]

## 20 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

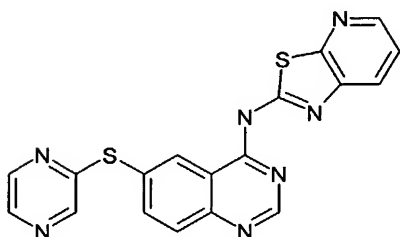
実施例 70 の化合物は、2-ヒドロキシメチル-チオフェノール、チアゾロ [5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを

用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4. 83 (2H, s) , 7. 32 (1H, t,  $J$  = 7. 2 Hz) , 7. 46 – 7. 48 (3H, m) , 7. 57 (1H, d,  $J$  = 8. 4 Hz) , 7. 67 (1H, d,  $J$  = 7. 2 Hz) , 7. 72 (1H, d,  $J$  = 8. 4 Hz) , 8. 04 (1H, b r s) , 8. 37 (1H, b r s) , 8. 43 (1H, b r s) , 8. 67 (1H, b r s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 1



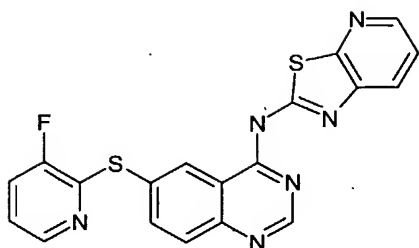
6 – (ピラジン – 2 – イルスルファニル) – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イルキナゾリン – 4 – イル – アミン

実施例 7 1 の化合物は、2 – メルカプト – ピラジン、チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン及び 4 – クロロ – 6 – ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  : 7. 51 – 7. 54 (1H, m) , 7. 97 (1H, b r s) , 8. 07 – 8. 34 (3H, m) , 8. 48 – 8. 52 (3H, m) , 8. 60 (1H, d,  $J$  = 1. 6 Hz) , 8. 99 (1H, b r s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 2



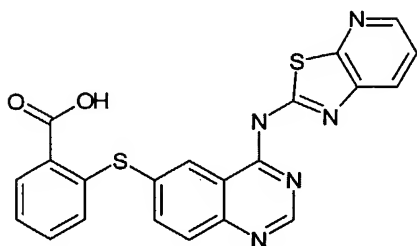
6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 7 2 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ  
 5 [5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7.21–7.25 (1H, m), 7.43–7.48 (3H, m), 7.86–7.96 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J$   
 10 = 7.2 Hz), 8.21–8.24 (1H, m), 8.43 (1H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 8.73 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 3



15 6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

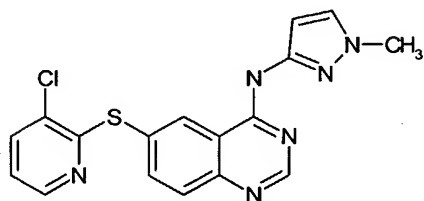
実施例 7 3 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸、チアゾロ[5,4-b]ピ  
 リジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実  
 施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること  
 20 により製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  : 6.89 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.28

(1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.95–8.08 (4H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, br s), 9.13 (1H, s)

5 ESI-MS ( $m/e$ ) : 432  $[M+H]^+$

#### 実施例 7 4



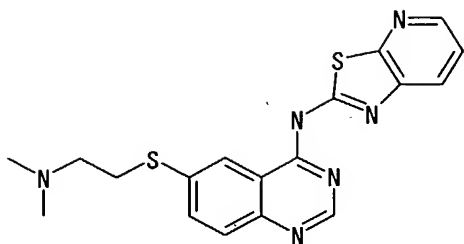
6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例 7 4 の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチルピラゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.88 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.07–7.10 (1H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS ( $m/e$ ) : 369  $[M+H]^+$

#### 実施例 7 5



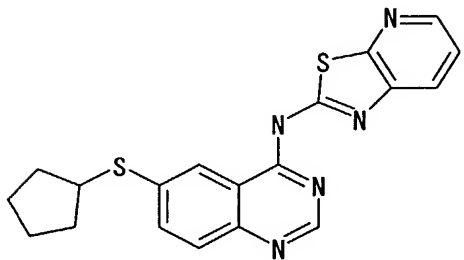
[6-(2-ジメチルアミノエチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 75 の化合物は、2-ジメチルアミノエタンチオール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.86 (6H, s), 3.36-3.38 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=4.0$ , 8.0 Hz), 7.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.58 (1H, s)

E S I - M S ( $m/e$ ) : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 76



15 [6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 76 の化合物は、シクロペンタンチオール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施

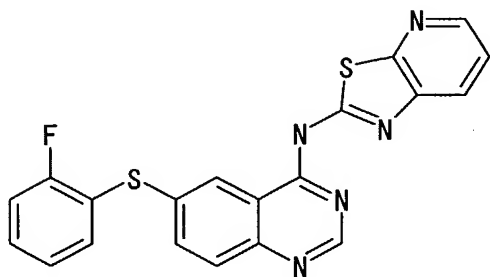


例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1. 57–1. 78 (6H, m), 2. 19–2. 23 (2H, m), 4. 04–4. 07 (1H, m), 7. 53–7. 57 (1H, m), 7. 83–7. 88 (2H, m), 8. 11–8. 14 (1H, m), 8. 49–8. 51 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 94 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 77



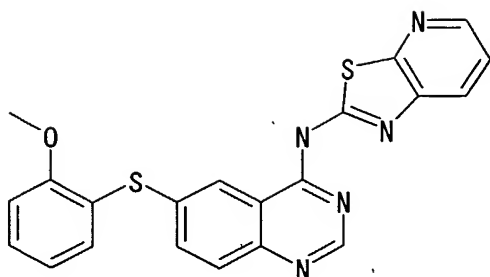
10 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 77 の化合物は、2-フルオロチオフェノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7. 26–7. 30 (1H, m), 7. 36–7. 41 (1H, m), 7. 46–7. 52 (3H, m), 7. 56–7. 84 (2H, m), 8. 04–8. 09 (1H, m), 8. 45–8. 50 (1H, m), 8. 72–8. 88 (1H, m), 8. 93 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 78



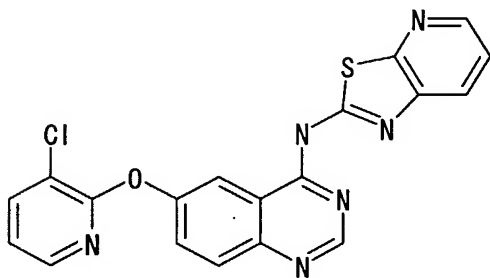
[6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア  
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 78 の化合物は、2-メトキシチオフェノール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用い  
5 て、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO) δ 3.83 (3H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m),  
10 7.68-7.74 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.48-8.54 (1H, m), 8.72-8.78 (1H, m), 8.92-8.99 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 79



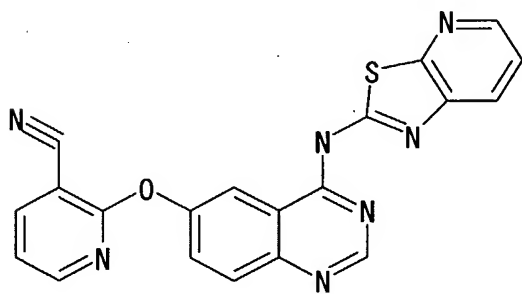
15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ  
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 79 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用い

て、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.30 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08–8.10 (1H, m), 8.15–8.20 (2H, m), 8.51 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s)  
ESI-MS ( $m/e$ ) : 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 80



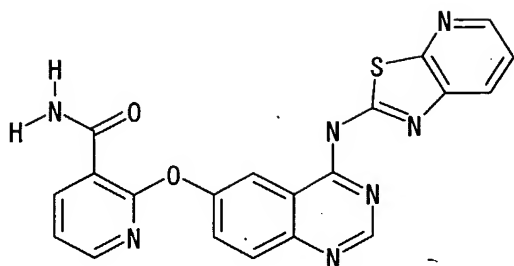
#### 10 [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 80 の化合物は、3-シアノ-2-クロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.41 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.94–8.02 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m), 8.44 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 8.98 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 81



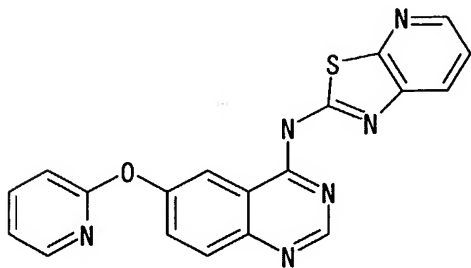
[6-(3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 81 の化合物は、3-カルバモイル-2-クロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.30-7.33 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.23-8.27 (2H, m), 8.40-8.44 (1H, m), 8.50-8.56 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 82



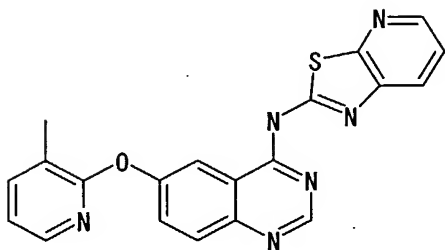
[6-(ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 82 の化合物は、2-フルオロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる

ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.24–7.27 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.96–8.00 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m),  
 5 8.22–8.24 (1H, m), 8.50–8.51 (2H, m), 8.99 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$



### 実施例 83

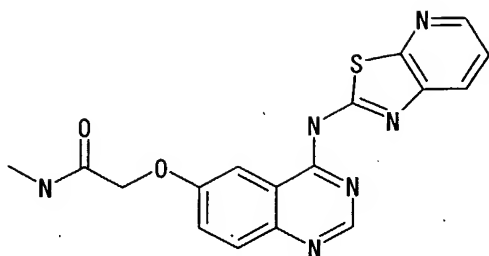
[6-(3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ  
 10 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 83 の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.45 (3H, s), 7.19–7.22 (1H, m), 7.59–7.62 (1H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.93–7.95 (2H, m), 8.03–8.06 (2H, m), 8.34–8.35 (1H, m), 8.58–8.59 (1H, m), 9.10 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 84



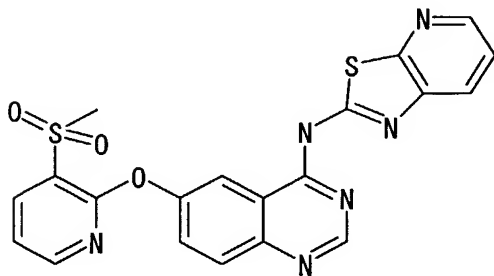
[6-(メチルカルバモイルーメチルオキシ)ーキナゾリンー4-イル]ーチア  
ゾロ [5, 4-b] ピリジンー2-イルーアミン

実施例 84 の化合物は、2-ヒドロキシ-N-メチルーアセトアミド、チアゾロ  
[5, 4-b] ピリジンー2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-  
5 キナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと  
常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO) δ 2.73 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.72  
(2H, s), 7.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.71-  
7.74 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.12-8.  
10 13 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.51 (1  
H, m), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 367 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 85



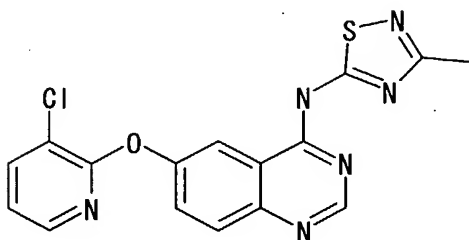
[6-(3-メチルスルホニルピリジンー2-イルオキシ)ーキナゾリンー4-  
15 イル]ーチアゾロ [5, 4-b] ピリジンー2-イルーアミン

実施例 85 の化合物は、2-クロロ-3-メチルスルホニルピリジン、及びを用  
いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合  
わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  3.55 (3H, s), 7.49–7.55 (2H, m), 7.96–8.10 (3H, m), 8.44 (1H, dd,  $J=2.0$ , 7.6 Hz), 8.48–8.51 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.01 (1H, s)

5 ESI-MS ( $m/e$ ) : 451  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 86



〔6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル〕-3-メチル-〔1, 2, 4〕チアジアゾール-5-イル-アミン

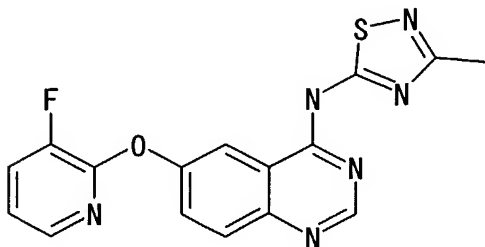
実施例 86 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、5-アミノ-3-メチル-

10 〔1, 2, 4〕チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (3H, s), 7.09–7.12 (1H, m), 7.76–7.78 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 8.04–8.08 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.98 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 87



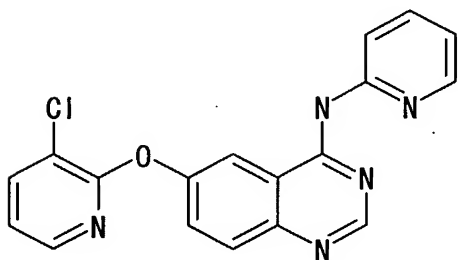
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-  
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 87 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、5-アミノ-3-  
 5 メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナ  
 ゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法  
 とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.56 (3H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4$ ,  
 8.8 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8$ .  
 10 8 Hz), 8.17 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.99 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 88



[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-  
ピリジン-2-イル-アミン

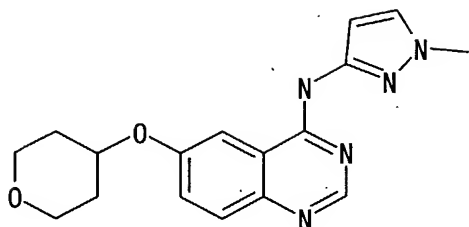
15 実施例の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、2-アミノピリジン及び4-ク  
 ロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに  
 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.07 (1H, dd,  $J=7.6$ , 4.9 Hz), 7.25-7.25 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.  
 20 49-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=9.2$ , 2.5 Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=7.6$ , 1.8 Hz), 8.07-8.10  
 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.78 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$



## 実施例 89



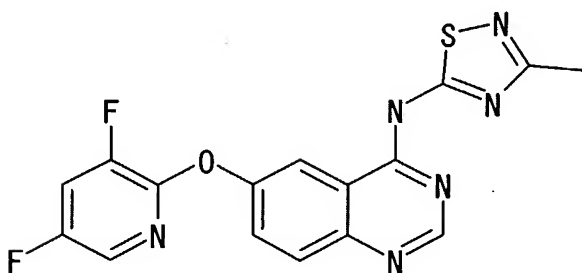
[6-(4-(4-hydroxy-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl]-4-quinazolinyl  
-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amine

実施例 89 の化合物は、4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-2H-フラン、3-ア  
 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾ  
 リンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と  
 を組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.79-1.82 (2H, m), 2.15-2.  
 18 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.91 (3H, s),  
 3.97-4.03 (2H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.9  
 1-6.93 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.52 (1H,  
 dd, J=9.2, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.  
 25 (1H, s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 実施例 90



[6-(3,5-difluoropyridin-2-yl)oxy]-4-quinazolinyl  
-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amine

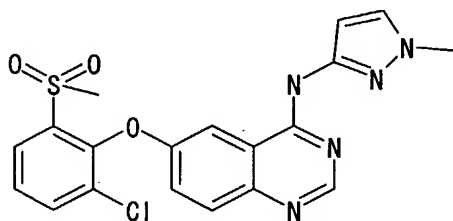
実施例 90 の化合物は、2,3,5-トリフルオロピリジン、5-アミノ-3-

メチルー [1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.59 (3H, s), 7.47–7.49 (1H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例91



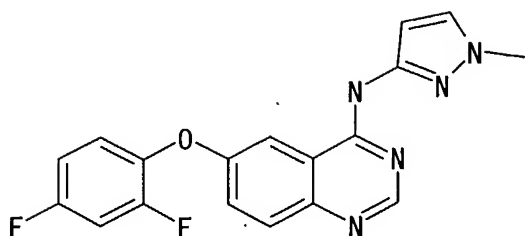
#### 10 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例91の化合物は、1,2-ジクロロ-3-メチルスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-メチルー1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.78 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.45–7.55 (2H, m), 7.79 (2H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例92



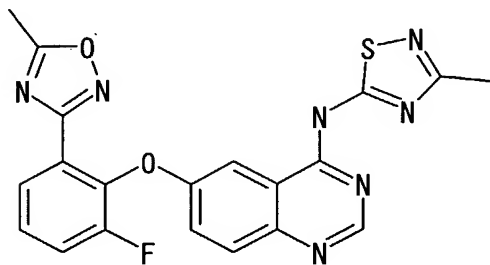
[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 実施例 9 2 の化合物は、1, 2, 4-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 6.86–7.00 (3H, m), 7.19–7.34 (2H, m), 7.57–7.7.95 (3H, m), 8.77 (1H, s)

- 10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ): 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 3



[6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

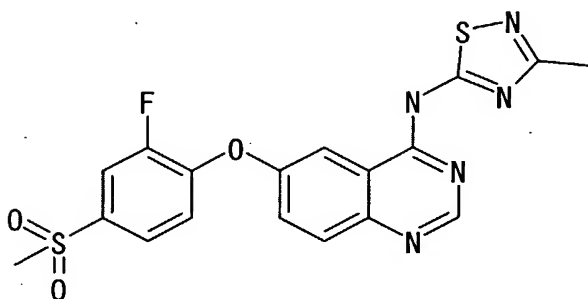
- 15 実施例 9 3 の化合物は、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造

した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 6.68–6.70 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 6.98–7.00 (1H, m), 7.07–7.09 (1H, m), 7.14–7.15 (1H, m), 7.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 436 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 9 4



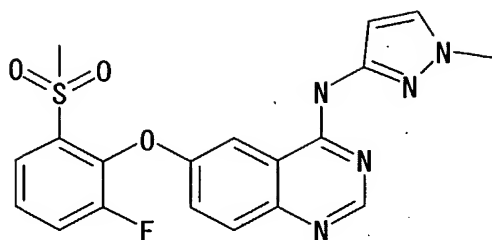
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

10 実施例 9 4 の化合物は、1,2-ジフルオロ-4-メタンスルホニルベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.57 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.33–7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.81–7.83 (1H, m), 7.88–7.91 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 432 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 9 5



[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

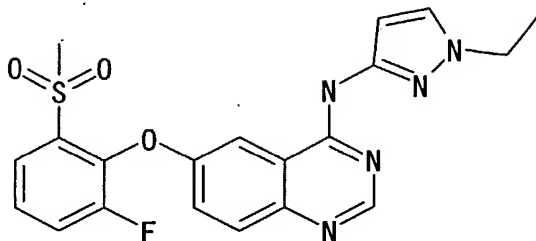
1, 2-ジフルオロ-3-ヨードベンゼン 1.70 g (7.08 mmol)、  
メタンスルホン酸ナトリウム 2.17 g (21.2 mmol) とヨウ化銅 4.0  
5 3 g (21.2 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (50 ml) 中、1  
11 度で 20 時間加熱撹拌した。反応液をろ別後、ろ液にクロロホルムを加え、  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：  
1) により精製し、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 987  
10 mg (収率：72%) を無色透明溶液として得た。

tert-ブトキシカリウム 320 mg (2.857 mmol) の N, N-ジ  
メチルアセトアミド溶液 (24 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾ  
ール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール 250 mg (1.033 mmol)  
15 及び得られたスルホン体 424 mg (2.219 mmol) を加えた後、  
77 度で 12 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機  
層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有  
水：アセトニトリル=90：10→10：90) により精製し、表題化合物 12  
0 mg (収率：28%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.32 (3H, s), 3.85 (3H, s),  
20 6.87 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz),  
7.51-7.54 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz),  
7.82 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.76 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 414  $[M+H]^+$

実施例 9 6



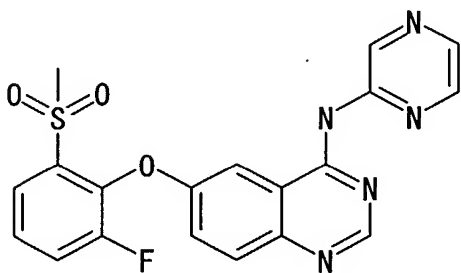
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 9 6 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.30 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.49-7.57 (3H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.58 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 428  $[M+H]^+$

実施例 9 7



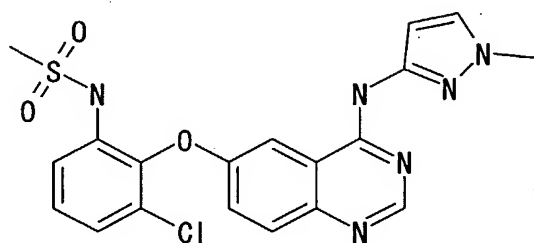
- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 9 7 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、2-アミノピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実

実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3. 31 (3H, s), 7. 48–7. 53 (3H, m), 7. 85–7. 96 (3H, m), 8. 31–8. 34 (2H, m),  
5 8. 57 (1H, s), 9. 31 (1H, s)  
ESI-MS ( $m/e$ ) : 412  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 8

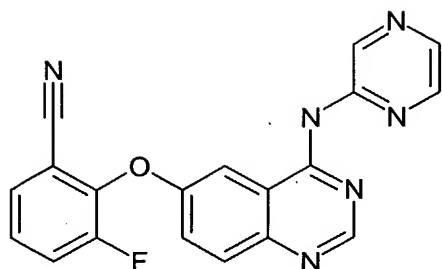


[6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリ  
ン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

10 実施例 9 8 の化合物は、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンスル  
ホンアミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-  
ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法  
又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2. 95 (3H, s), 3. 82 (3H,  
15 s), 6. 74 (1H, s), 7. 40–7. 42 (1H, m), 7. 47–7.  
49 (1H, m), 7. 60 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 70–7. 7  
2 (2H, m), 7. 87 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 96 (1H,  
s), 8. 79 (1H, s), 9. 71 (1H, s)  
ESI-MS ( $m/e$ ) : 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 9 9



3-フルオロ-2-({4-[(ピラジニン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

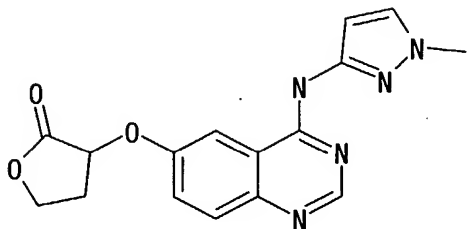
- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 3.50 g (15.8 mmol) のトルエン溶液 (180 ml) に 2-アミノピラジニン 2.20 g (23.7 mmol)、2,2-ビスジフェニルホスフィノー-1,1-ビナフチル 0.49 g (0.8 mmol)、炭酸セシウム 10.2 g (31.5 mmol)、及びトリスジベンジリデンアセトンパラジウム 0.82 g (0.8 mmol) を加えた後、11度で 20 時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣に テトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液に アンモニア水 10 ml を加え 30 分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル溶液で攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-(ピラジニン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1.63 g (収率: 43%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 89 mg (0.75 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 60 mg (0.25 mmol) 及び 1,2-ジフルオロベンゾニトリル 105 mg (0.75 mmol) を加えた後、室温で 45 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム: メタノール = 9:1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率: 40%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.57-7.59 (1H, m), 7.87-7.92 (4H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.43-8.43 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 9.55 (1H, s), 10.64 (1H, s)



ESI-MS ( $m/e$ ) : 359  $[M+H]^+$

実施例 100



[6-(ブチラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

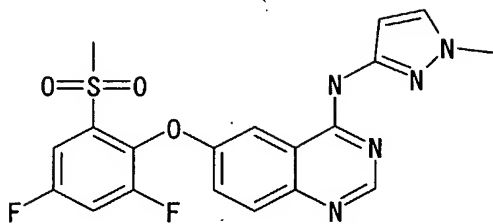
- 4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン 77 mg (0.43 mmol)、2-ヒドロキシ-ブチラクトン 131 mg (1.28 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 336 mg (1.28 mmol) を THF 7 ml に溶解し、ジエチルアゾジカルボキシレート 558 mg (1.28 mmol) を室温で加えた。反応液をさらに室温で 10 時間撹拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) により精製し、4-クロロ-6-(ブチラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリンを得た。

- 得られたクロロ体と 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン 60 mg (0.147 mmol) をフェノール (0.2 ml) 中、140 度で 30 分間加熱撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水：アセトニトリル=90：10→10：90) により精製し表題化合物を 1 mg (収率：1%) を黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.39–2.44 (1H, m), 2.95–2.96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.39–4.46 (1H, m), 4.51–4.53 (1H, m), 5.35–5.38 (1H, m), 6.73–6.75 (1H, m), 7.32–7.33 (1H, m), 7.52–7.53 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 8.51 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 326  $[M+H]^+$

実施例 101



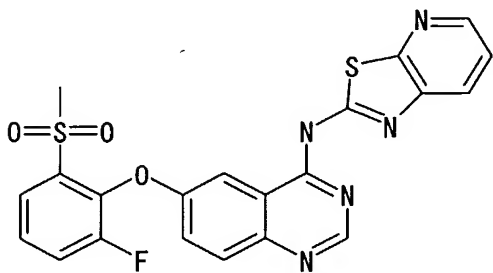
[6-(2,4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾ  
リン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 101 の化合物は、1, 2, 5-トリフルオロ-6-(メタンスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.69 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.97-7.99 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.33-8.36 (2H, m), 9.08 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 432  $[M+H]^+$

実施例 102



- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-  
4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

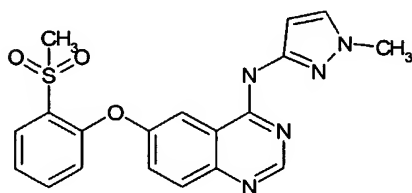
tert-ブトキシカリウム 120 mg (0.61 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イ

ル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 100 mg (0.34 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 116 mg (0.61 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、表題化合物 81 mg (収率 : 51%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.41 (3H, s), 7.47-7.48 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.92-7.97 (5H, m), 8.43-8.44 (1H, m), 8.87 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 103



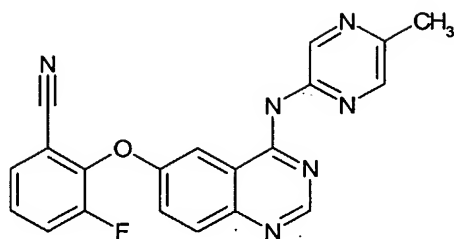
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 103 の化合物は、2-メチルスルホニルフルオロベンゼン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.69-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 396  $[\text{M}+\text{H}]$

#### 実施例 104



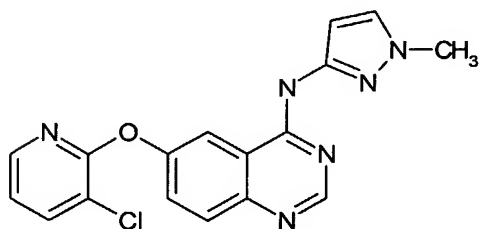
3-フルオロ-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例 157 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.49 (3H, s), 7.59-7.61 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m), 9.28 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 105



6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

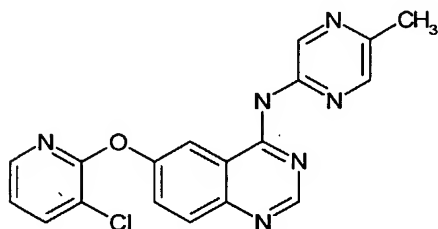
水素化ナトリウム (含60%) 33mg (1.375mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (7ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール80mg (0.332mmol) 及び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル147mg (0.993mmol) を加えた後、130度で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽

出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール＝9：1）により精製し、表題化合物60mg（収率：51%）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.79 (1H, m),  
 5 7.09–7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.  
 64 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.86–7.90 (2H,  
 m), 8.04 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  
 $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, br s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 10 実施例106



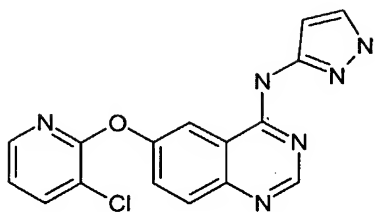
6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(5-メチルピラジ  
ン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例106の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノ-5-メチル  
 15 ピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と  
 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製  
 造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.58 (3H, s), 7.11–7.15 (1  
 H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J$   
 20  $=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ),  
 7.91 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=$   
 $8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=4.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.16  
 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 25 実施例107



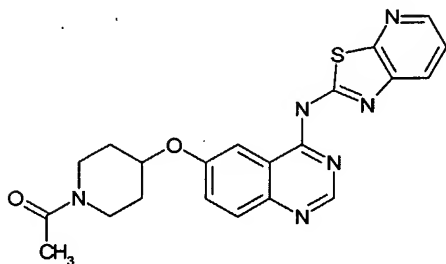
6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例107の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.12-7.16 (1H, m), 7.59 (1H, br s), 7.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, br s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例108



6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

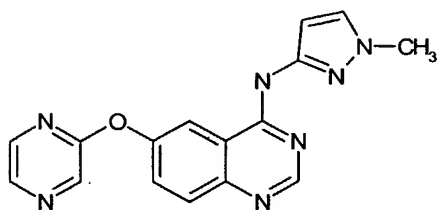
実施例108の化合物は、4-ヒドロキシ-1-アセチルピペリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.

1 9 (2H, m), 3. 5 4-3. 6 9 (2H, m), 3. 7 9-4. 6 8 (2  
H, m), 4. 8 7-4. 9 1 (1H, m), 7. 4 1-7. 4 4 (1H, m),  
7. 5 1 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 7 8 (1H, d, J=8. 0 Hz),  
7. 9 7 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 0 3 (1H, d, J=7.  
5 2 Hz), 8. 3 9 (1H, dd, J=4. 8, 1. 2 Hz), 8. 6 6 (1H,  
b r s)

E S I-MS (m/e) : 4 2 1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 0 9



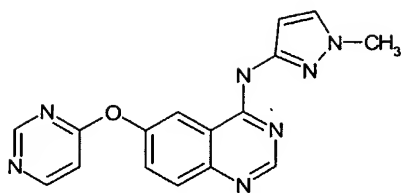
10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イル  
オキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 1 0 9 の化合物は、2-クロロピラジン、3-アミノ-1-メチル-1  
H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9  
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ  
り製造した。

<sup>1</sup> H NMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 3. 8 8 (3H, s), 6. 8 3 (1H, d, J  
=2. 4 Hz), 7. 4 6 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 6 7 (1H, d  
d, J=8. 8, 2. 4 Hz), 7. 9 1 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8.  
1 3 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 1 7-8. 1 8 (1H, m), 8. 3  
20 4 (1H, d, J=2. 8 Hz), 8. 5 3 (1H, d, J=1. 2 Hz), 8.  
6 5 (1H, s)

E S I-MS (m/e) : 3 2 0 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 1 0



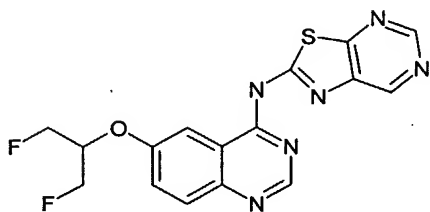
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 110 の化合物は、4-クロロピリミジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9  
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, br s), 7.15 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, br s), 7.66 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  
10 8.16 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.64-8.66 (2H, m), 8.75 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 111



15 6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 111 の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エタノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

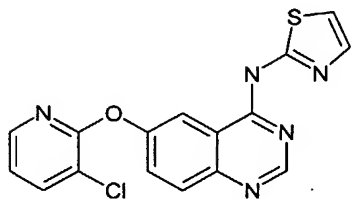
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4.71-4.82 (2H, m), 4.83-4.91 (2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.61-7.64 (1



H, m), 7.07–7.10 (1H, m), 7.83 (1H, brs), 8.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.80 (1H, brs), 8.94 (1H, s), 9.04 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 375  $[M+H]^+$

5 実施例 112



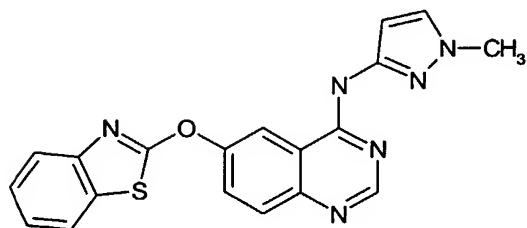
6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

- 10 実施例 112 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノチアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.08–7.13 (3H, m), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.69–7.74 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=6.0, 2.0$  Hz), 7.91–7.94 (1H, m), 8.05 (1H, dd,  $J=4.8, 2.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.8$  Hz)

ESI-MS ( $m/e$ ): 356  $[M+H]^+$

実施例 113



20

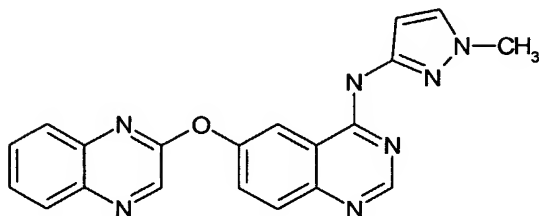
6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 113 の化合物は、2-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.41–7.46 (2H, m), 7.74 (1H, t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, s)

- 10  $\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 114



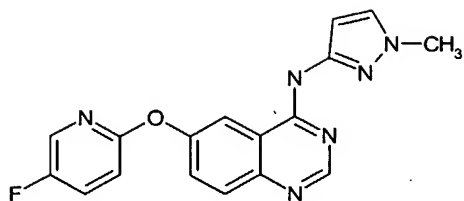
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

- 15 実施例 114 の化合物は、2-クロロキナゾリン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.45 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.57–7.79 (3H, m), 7.90–7.95 (1H, m), 8.06–8.09 (1H, m), 8.24 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.78 (1H, s)

$\text{ESI-MS}$  ( $m/e$ ) : 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 実施例 115



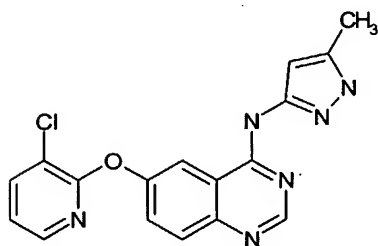
6-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 115 の化合物は、2, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチルピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.88 (3H, s), 6.78 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.62-7.66 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 116



6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

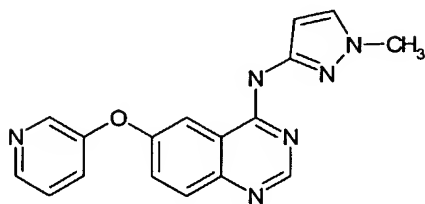
実施例 116 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 7.09-7.12 (1

H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz); 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J=5.2, 2.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 353  $[M+H]^+$

# 5 実施例 117



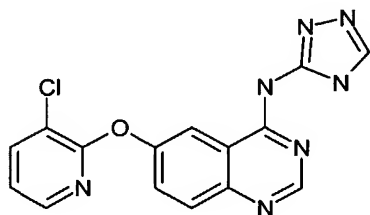
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 117 の化合物は、3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1$ HNMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3.87 (3H, s), 6.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, dd,  $J=4.4, 1.2$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 319  $[M+H]^+$

# 実施例 118



20

6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

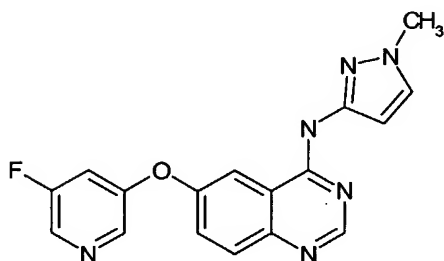
実施例 118 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-4H-[1,

2, 4] トリアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、  
実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる  
ことにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 7. 10-7. 13 (1H, m), 7. 69 (2  
5 H, br), 7. 88 (2H, br), 7. 90 (1H, dd, J=7. 6, 1.  
6 Hz), 8. 05 (1H, dd, J=4. 8, 1. 6 Hz), 8. 22 (1H,  
d, J=2. 4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 340 [M+H]<sup>+</sup>

実施例119



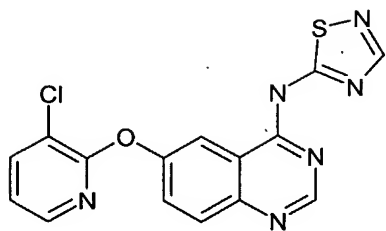
10 6-[(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1  
H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例119の化合物は、3, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチ  
ル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、  
15 実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる  
ことにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 3. 87 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J  
=2. 4 Hz), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 51 (1H, d, J=  
2. 0 Hz), 7. 66 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4 Hz), 7. 90  
20 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8.  
29-8. 30 (2H, m), 8. 59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

実施例120



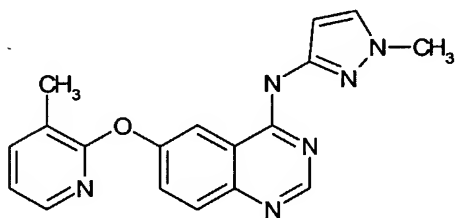
6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[1,2,4]-チア  
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例120の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-[1,2,4]  
5 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実  
施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.14-7.18 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, d, J  
10 = 8.4 Hz), 8.05-8.06 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]<sup>+</sup>

実施例121



15 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(3-メチルピリジ  
ン-2-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

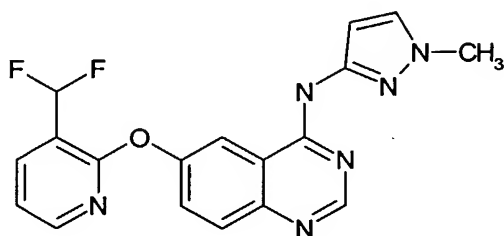
実施例121の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、3-アミノ-1-  
メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用い  
20 て、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s),  
6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.

4.6 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=7.2, 1.6$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.96–7.99 (2H, m), 8.61 (1H, s)

5 ESI-MS ( $m/e$ ) : 333  $[M+H]^+$

実施例 122



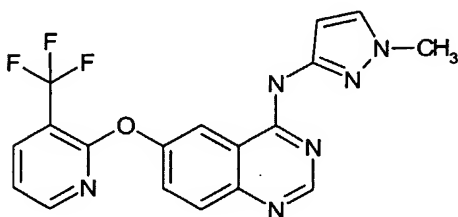
6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例 122 の化合物は、2-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.11 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.06–8.09 (2H, m), 8.22–8.24 (1H, m), 8.66 (1H, s)

20 ESI-MS ( $m/e$ ) : 369  $[M+H]^+$

実施例 123



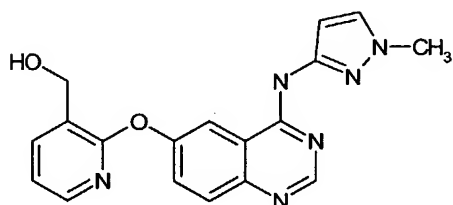
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ  
ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 1 2 3 の化合物は、2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ピリジン、  
 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-  
 5 キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと  
 常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3. 8 7 (3H, s) , 6. 8 9 (1H, b r s) , 7. 2 1-7. 2 4 (1H, m) , 7. 4 2 (1H, b r s) , 7. 6 6  
 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 9 0 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8.  
 10 0 7-8. 1 1 (2H, m) , 8. 3 0 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ) , 8. 6  
 7 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 2 4



15 [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ  
リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール

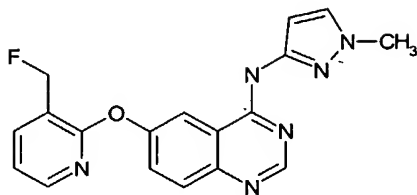
実施例 1 2 4 の化合物は、2-クロロ-3-ヒドロキシメチルピリジン、3-ア  
 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾ  
 リンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と  
 20 を組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3. 8 7 (3H, s) , 4. 8 5 (2H, s) ,  
 6. 8 1 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) , 7. 1 3-7. 1 6 (1H, m) , 7.  
 4 4 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) , 7. 6 3 (1H, dd,  $J=8.0, 2.$   
 0 Hz) , 7. 8 6 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 9 6 (1H, dd,  $J$   
 25 =6.4, 2.0 Hz) , 8. 0 1 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ) , 8. 0 3  
 (1H, dd,  $J=4.8, 2.0\text{ Hz}$ ) , 8. 6 2 (1H, s)



ESI-MS ( $m/e$ ) : 349  $[M+H]^+$

実施例 125



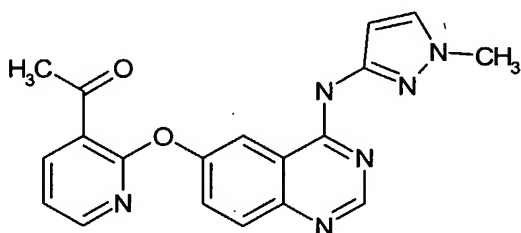
5 6-{[3-(2-フルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 125 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロメチルピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.87 (1H, s), 5.64 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.16-7.19 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 351  $[M+H]^+$

実施例 126



20 1-[2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ピリジン3-イル]エタノン

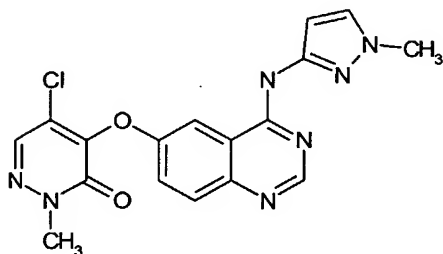
実施例 126 の化合物は、3-アセチル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを

用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.83 (3H, s), 3.88 (3H, s),  
6.87 (1H, br), 7.20–7.24 (1H, m), 7.43 (1H,  
5 d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ); 7.65 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.26–8.30 (2H, m), 8.63 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 127



10

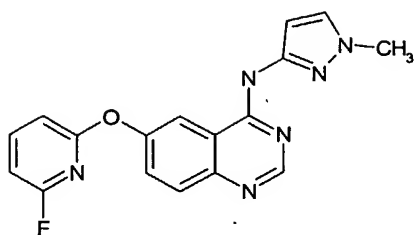
5-クロロ-2-メチル-4-({4-[ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジシン-3 (2H) -  
オン

実施例 127 の化合物は、4, 5-ジクロロ-2-メチル-3 (2H) ピリダジ  
15 ノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロ  
キシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこ  
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s),  
6.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  
20 z), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  
 $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H,  
s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 128



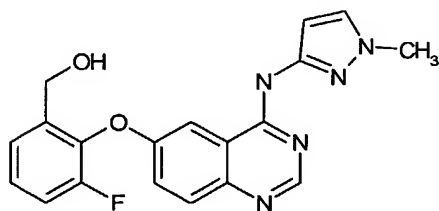
6-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例128の化合物は、2, 6-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、  
 5 実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.91  
 10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89-7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.62 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例129



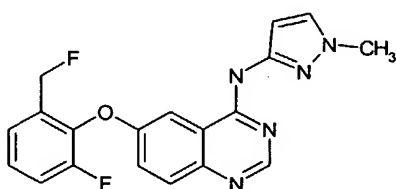
[3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)フェニル]メタノール

実施例129の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを  
 20 組み合わせることにより製造した。

- <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, br), 7.14–7.19 (1H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41–7.44 (2H, m), 7.56 (2H, br), 7.79 (1H, br), 8.55 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 366 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例130



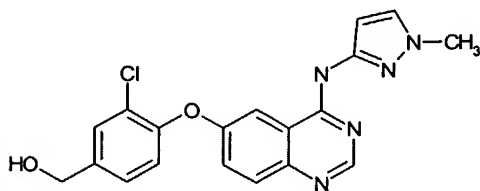
- 6-[2-fluoro-6-(fluoromethyl)phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-ylamine

実施例130の化合物は、1,2-ジフルオロ-3-(フルオロメチル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキノザリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, d, J=4.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.25–7.42 (4H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.59 (1H, s)

- ESI-MS (m/e) : 368 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例131



4-[3-chloro-4-(hydroxymethyl)phenoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazolin-6-ylamine

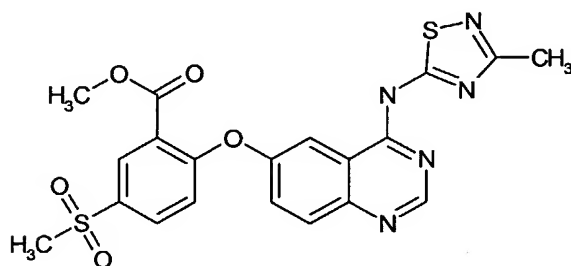
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール

実施例 131 の化合物は、4-フルオロ-3-クロロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.87 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.80 (1H, br), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, br), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 132



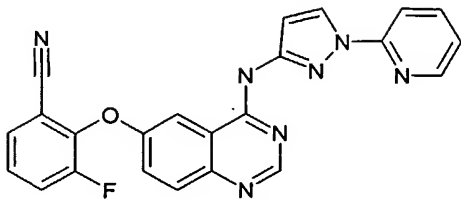
メチル-5-(メチルスルホニル)-2-({4-[(3-メチル-[1,2,4]-チアジアゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾエート

実施例 132 の化合物は、2-フルオロ-5-メチルスルホニル安息香酸メチルエステル、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]-チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.95 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 472  $[M+H]^+$

実施例 133



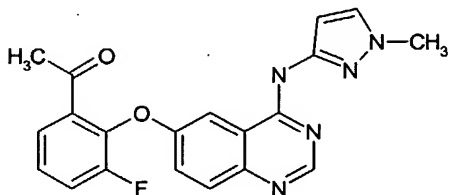
3-フルオロ-2-((4-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル

実施例 133 の化合物は、2,3-ジフルオロベンゾニトリル、3-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7.23-7.26 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd, 8.0, 1.6 Hz), 7.60-7.67 (4H, m), 7.84-7.90 (2H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 424  $[M+H]^+$

実施例 134



1-[[3-フルオロ-2-((4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル]エタノン

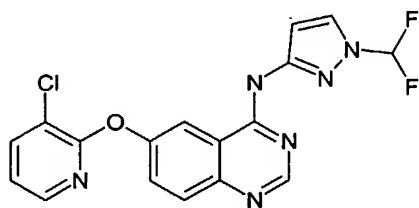
実施例 134 の化合物は、1-(2,3-ジフルオロフェニル)エタノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.60 (3H, s), 3.85 (3H, s),  
6.85 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37–7.43 (3H, m), 7.  
55 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.$   
5 8 Hz), 7.69–7.71 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.8$   
Hz), 8.61 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 135



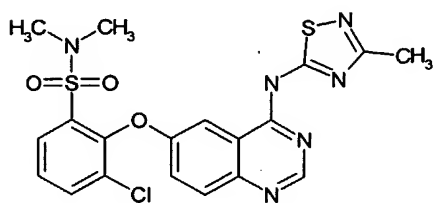
10 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[1-(ジフルオロメ  
チル)-1H-ピラゾール-3-イル]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 135 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1-(ジフ  
フルオロメチル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリ  
ンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを  
15 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 7.12–7.15 (1H, m), 7.21 (1  
H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.70  
(1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.90–7.94 (3H, m),  
8.04 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=$   
20 2.4 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 136



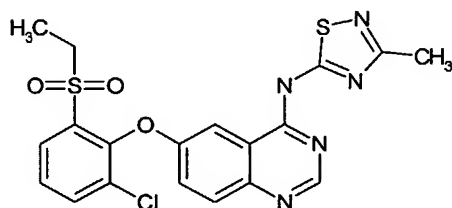
3-クロロ-N, N-ジメチル-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド

実施例 136 の化合物は、2, 3-ジクロロ-N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 2.54 (3H, s), 2.92 (6H, s), 7.53 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 137



6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ]-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 137 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(エタンスルホニル)ベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

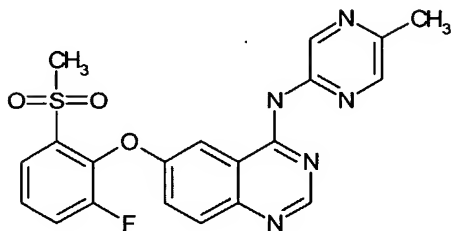
<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.54 (3H, s), 3.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.56 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J=



8. 0, 1. 6 Hz), 8. 89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 138



### 5 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 2. 70 g (12. 0 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に 5-メチルピラジン-2-アミン 1. 70 g (15. 6 mmol)、2, 2-ビスジフェニルホスフィノー 1, 1-ビナフチル 0. 37 g (0. 6 mmol)、炭酸セシウム 7. 80 g (24. 0 mmol)、及び
- 10 トリスジベンジリデンアセトンパラジウムを加えた後、111度で18時間撹拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え30分間撹拌した。反応溶液
- 15 を濃縮後、得られた残渣をメタノール溶液で一晩撹拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1. 30 g (収率: 42%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 57 mg (0. 50 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 50 mg (0. 20 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 94 mg (0. 50 mmol) を加えた後、77度で4時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC
- 20 (0. 1% TFA 含有水: アセトニトリル = 90: 10 → 10: 90) により精製し表題化合物 24 mg (収率: 29%) を黄色固体として得た。

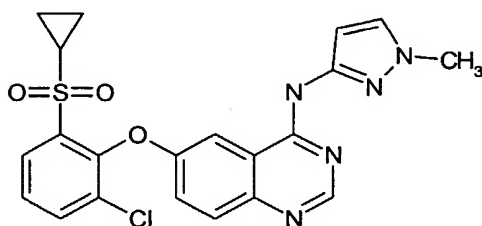
- 25 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2. 56 (3H, s), 3. 34 (3H, s),

7. 54–7. 70 (3H, m), 7. 90–7. 95 (3H, m), 8. 27 (1H, s), 8. 70 (1H, s), 9. 61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 139

5



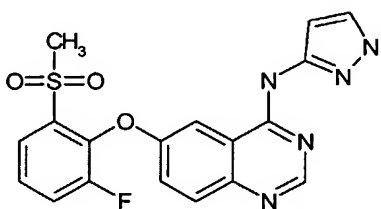
6-[2-クロロ-6-(シクロプロピルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 139 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 10–1. 13 (2H, m), 1. 28–1. 31 (2H, m), 2. 97–3. 03 (1H, m), 3. 85 (3H, s), 6. 71 (1H, br), 7. 47–7. 55 (3H, m), 7. 68 (1H, br s), 7. 84–7. 87 (2H, m), 7. 98 (1H, dd, J=8. 8, 1. 6 Hz), 8. 54 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 456 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 140



20 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

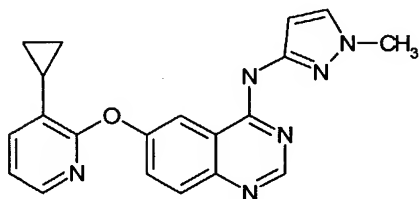
実施例 140 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベン

ゼン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.35 (3H, s), 7.48–7.58 (4H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, brs), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例141



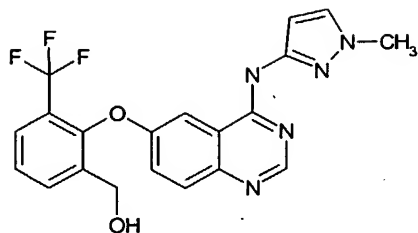
6-[[3-(シクロプロピル)ピリジン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例141の化合物は、3-シクロプロピル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 0.79–0.89 (2H, m), 1.03–1.08 (2H, m), 2.21–2.25 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.77 (1H, brs), 7.06–7.09 (1H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 359  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例142

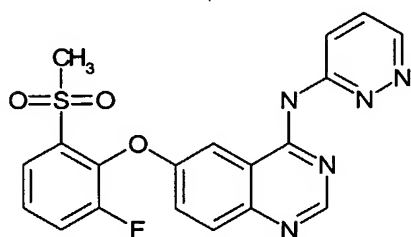


[2 - ( { 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] キナゾ  
リン - 6 - イル } オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メタノール  
 実施例 1 4 2 の化合物は、2 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - ベンゼ  
 ンメタノール、3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール及び 4 - クロロ -  
 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた  
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 3. 8 5 ( 3 H, s ) , 4. 5 3 ( 2 H, s ) ,  
 6. 7 7 ( 1 H, d, J = 2. 4 H z ) , 7. 4 1 - 7. 5 2 ( 4 H, m ) , 7.  
 7 2 ( 1 H, d, J = 7. 6 H z ) , 7. 8 0 ( 1 H, d, J = 8. 8 H z ) ,  
 7. 9 3 ( 1 H, d, J = 7. 6 H z ) , 8. 5 6 ( 1 H, s )

ESI - MS ( m / e ) : 4 1 6 [ M + H ] <sup>+</sup>

#### 実施例 1 4 3



15 6 - [ 2 - フルオロ - 6 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] - N - ピリダジ  
ン - 3 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン

実施例 1 4 3 の化合物は、1, 2 - ジフルオロ - 3 - ( メチルスルホニル ) ベン  
 ゼン、3 - アミノ - ピリダジン及び 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを  
 用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み  
 20 合わせるることにより製造した。

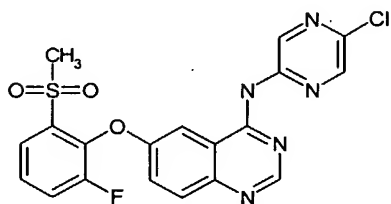
<sup>1</sup> HNMR (CD<sub>3</sub> OD) δ : 3. 3 7 ( 3 H, s ) , 7. 5 1 - 7. 6 6 ( 4

H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.94–7.96 (3H, m), 8.64 (1H, br), 8.84 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ): 412  $[M+H]^+$

実施例 144

5



N-(5-クロロピラジン-2-イル)-6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

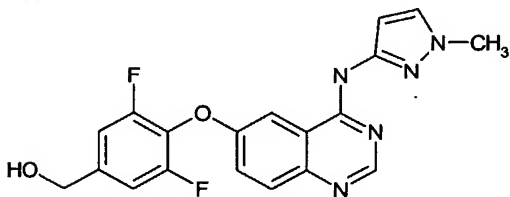
実施例 144 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、2-アミノ-5-クロロピラジン及び 4-クロロ-6-ヒドロキシキナ  
10   ゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1$ HNMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3.37 (3H, s), 7.54–7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.29 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.84 (1H, s)

15

ESI-MS ( $m/e$ ): 446  $[M+H]^+$

実施例 145



20

[3, 5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)フェニル]メタノール

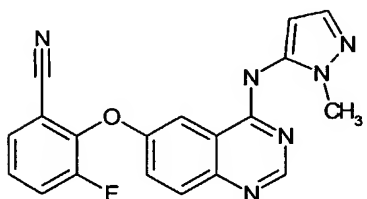
実施例 145 の化合物は、3, 4, 5-トリフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4-クロロ-6-ヒドロキシ

キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.83 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.07–7.09 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 146



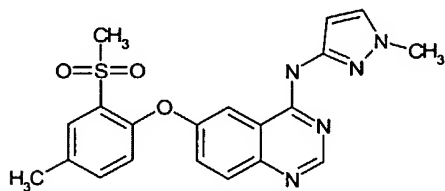
3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例 146 の化合物は、2,3-ジフルオロベンゾニトリル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.70 (3H, s), 7.38–7.44 (1H, m), 7.53–7.60 (3H, m), 7.66–7.69 (3H, m), 8.00 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 147



6-〔4-メチル-2-(メチルスルホニル)フェノキシ〕-N-(1-メチ

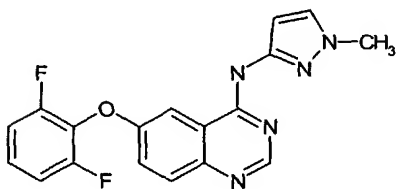
ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 147 の化合物は、1-フルオロ-4-メチル-2-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.46 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, brs), 7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.59 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 148



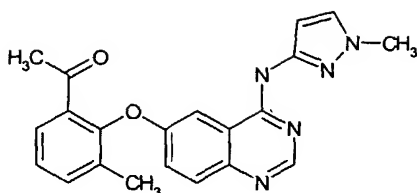
6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 148 の化合物は、1,2,3-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.80 (3H, s), 7.03 (2H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.14-7.17 (1H, m), 7.33 (1H, br), 7.50-7.61 (1H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.75 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 149



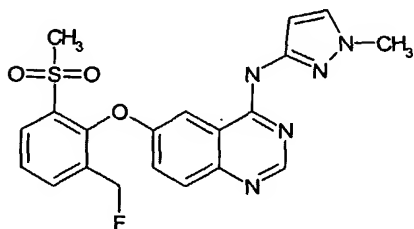
1-[3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル]オキシ)フェニル]エタノン

tert-ブトキシカリウム 82 mg (0.732 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール 71 mg (0.295 mmol) 及び 1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン 90 mg (0.592 mmol) を加えた後、130度で5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=12：1) により精製し、表題化合物 6 mg (収率：5%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.90 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.33-7.35 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 150



6-[2-(2-(4-(1-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)quinazolin-6-yl)oxy)-2-fluorophenyl)ethyl]sulfonyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-ylamine

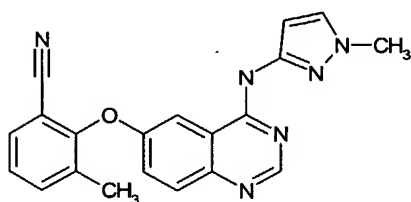
実施例 150 の化合物は、2-フルオロ-1-(2-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)quinazolin-6-yl)ethan-1-one の化合物は、2-フルオロ-1-(2-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)quinazolin-6-yl)ethan-1-one



ルスルホニル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s),  
 5.23 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ),  
 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8$ ,  
 3.2 Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.86-7.91  
 (3H, m), 8.16 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s)  
 ESI-MS ( $m/e$ ) : 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 10 実施例151

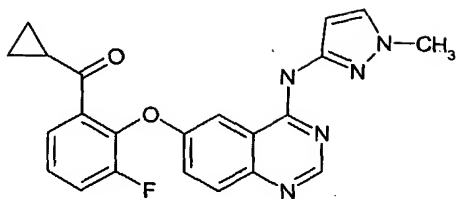


3-メチル-2-({4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

tert-ブトキシカリウム105mg (0.937mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(5ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール90mg (0.373mmol) 及び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル100mg (0.741mmol) を加えた後、110度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=12:1)により精製し、表題化合物31mg (収率:23%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s),  
 6.80 (1H, br s), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, br s)  
 ESI-MS ( $m/e$ ) : 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 1 5 2



シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [ {1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン

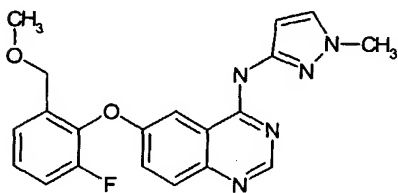
- 5      tert-ブトキシカリウム 81 mg (0.723 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (6 ml) に 4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール 70 mg (0.290 mmol) 及びシクロプロピル (2, 3-ジフルオロフェニル) メタノン 63 mg (0.346 mmol) を加えた後、110度で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率: 31%) を無色固体として得た。
- 10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.95–1.00 (2H, m), 1.14–1.18 (2H, m), 2.55–2.59 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.92 (1H, br s), 7.33–7.57 (6H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)

15

ESI-MS ( $m/e$ ): 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 1 5 3



- 20      6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

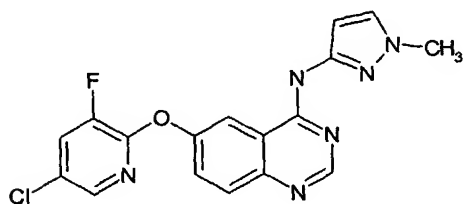
実施例 1 5 3 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3- (メトキシメチル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキ

シーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.34 (3H, s), 3.82 (3H, s),  
6.95 (1H, br s), 7.12–7.17 (2H, m), 7.22–7.  
27 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.53 (1H, br  
s), 7.87 (1H, br s), 8.08 (1H, br s), 8.72 (1H,  
s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 154



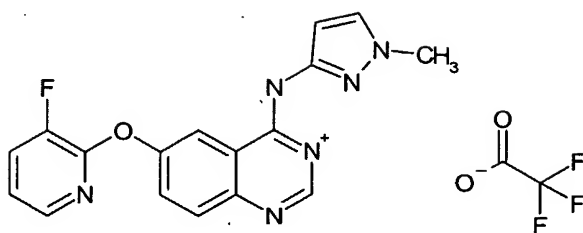
[6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 154 の化合物は、2,5-ジクロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.81 (3H, s), 6.79 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 155



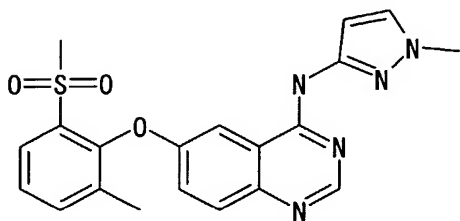
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-  
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 155 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-  
 5 1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを  
 用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み  
 合わせるにより製造した。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, J  
 =2.3 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=  
 10 2.3 Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J=  
 9.0, 2.3 Hz), 7.91-7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d,  
 J=9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.79 (1H,  
 s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例 156



6-[2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチ  
ル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

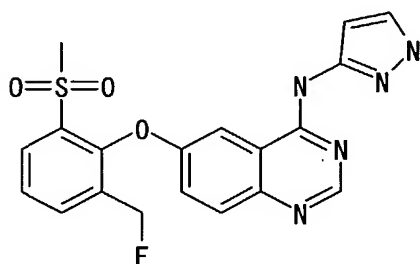
実施例 156 の化合物は、2-フルオロ-1-メチル-3-(メチルスルホニ  
 ル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-

6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.88–7.00 (1H, br), 7.02–7.12 (1H, br), 7.31 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.46–7.54 (1H, br), 7.55 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.82–7.96 (1H, br), 7.98 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.00–8.12 (1H, br)

ESI-MS ( $m/e$ ): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例157



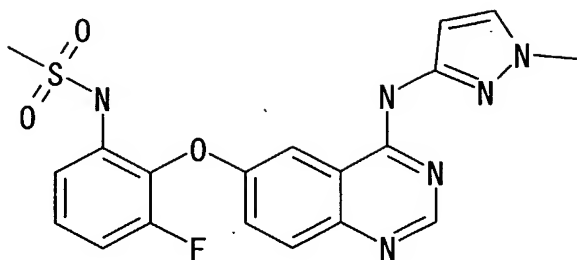
6-[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例157の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.34 (3H, s), 5.33 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 7.60–7.77 (4H, m), 7.82–7.90 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 8.16–8.21 (2H, m), 8.50 (1H, br)

ESI-MS ( $m/e$ ): 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例158



〔6-（2-フルオロ-6-（メタンサルホンアミド）フェノキシ）-キナゾリ  
ン-4-イル〕-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-アミン

実施例158の化合物は、N-（2，3-ジフルオロフェニル）メタンサルホン  
5 アミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒド  
ロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又は  
これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.04 (3H, s), 3.85 (3H, s),  
6.83 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.01-7.03 (1H, m), 7.  
10 26-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.4  
5 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58-7.60 (1H, m), 7.79  
(1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.  
68 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

（薬理試験例1：グルコキナーゼ活性化作用）

本発明に係る化合物を用いて、グルコキナーゼ活性化能を測定した。

前記式（I）で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定  
20 は、文献記載の方法（例えば、ディアベテス（Diabetes）、第45巻、  
第1671頁-1677頁、1996年等）又はこれに準じた方法によって行う  
ことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、

リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

- 5 このアッセイで使用するrecombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma)で精製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2 mM MgCl<sub>2</sub>、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol)を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる  
15 (最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1%DM  
20 SO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

- 20 DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、Emax(%)及びEC50(μM)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を表5に示す。

(表5)

本発明化合物のGK活性化能		
化合物番号	Emax(%)	EC50(μM)
実施例 1	1000	0.18
実施例 22	860	0.08
実施例 31	1050	0.09

- 25 本発明に係る化合物は、上記表5に示したように、Emax及びEC50を指

標として、優れたG K活性化能を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

#### 産業上の利用可能性

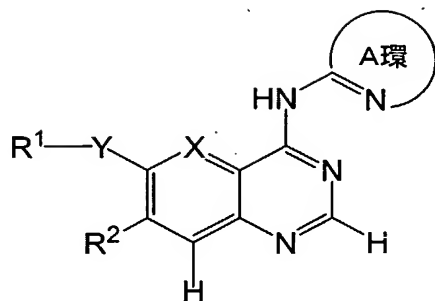
本発明により、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質が提供される。

- 5 本発明が提供する、式（I）で表される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。



## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



(I)

[式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>1</sup>は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R<sup>1</sup>が以下の(1)乃至(5)の場合には、R<sup>1</sup>は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

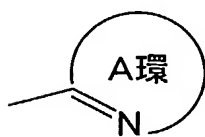
(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい)、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R<sup>2</sup>は水素原子又はフッ素原子を示し、

20 A環は、式 (II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、置換基群  $\beta$  から選択される置換基を同一又は異なって、1 若しくは有していてもよい）を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 置換基群  $\alpha$  : 低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキソ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基

15

- 置換基群  $\beta$  : 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基

20

2.  $R^1$  が、以下の（1）、（2）、（3）及び（4）から任意に選択される一の基（ただし、該  $R^1$  は前記置換基群  $\alpha$  より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25

（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい）

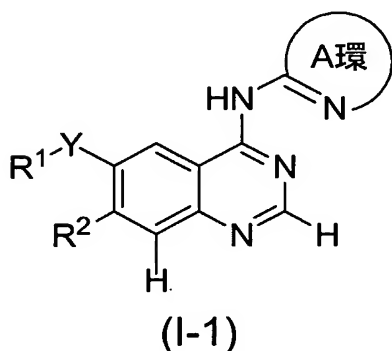
- 5      3.  $R^1$ が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該 $R^1$ は前記置換基群 $\alpha$ より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は  
10      フェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び

(2) アリール基

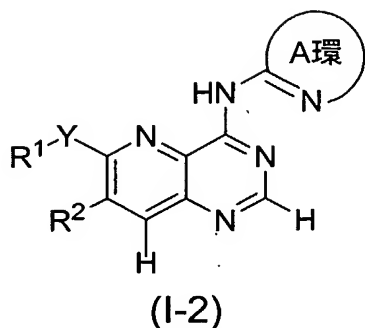
4. A環が、置換基群 $\beta$ から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3は有していてもよい、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である請求項3記載の化合物又はその薬学的  
15      に許容される塩。

5. 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項3又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. 式(I)が式(I-2)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項 3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Y が酸素原子である請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. Y が硫黄原子である請求項 6 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5     9. 式 (I) で表される化合物が、[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、

10   [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、

[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

15   [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

20   [6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾ  
ロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル) -キナゾリン-4-イル] - (3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾ  
ル-5-イル-アミン、

[6- (ピリミジン-2-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チア  
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-  
アミン、

[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-  
アミン、

ベンズチアゾール-2-イル- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリ  
アゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、

[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾ  
リン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6- (4-メチル-4H-  
[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イ  
ル] -アミン、

[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2,  
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、

[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ  
ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン、

(5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2,  
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、

[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イ

- ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、  
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
- 10 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、  
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
- 15 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、  
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン、  
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-アミン、
- 25 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]

ピリジン-2-イル-アミン、

チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト  
リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-  
イル] -アミン、

- 5 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン  
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ  
ン-2-イル-アミン、  
6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-  
b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
10 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ  
ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ  
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-  
4-イル-アミン、  
15 (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ  
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
6- (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ  
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
6- (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イ  
20 ル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
6- (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ  
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1-メチルピラゾール-3-イルス  
ルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
25 6- (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル  
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
6- (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ  
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、  
(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ

ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

5 [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

10 [6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、

15 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

20 [6- (3-フルオロ-ベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、

[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

25 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

[6- (3-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、



[6 - (3 - シアノ - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

5 [6 - (3 - アミド - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

6 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

10 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

15 N - イソオキサゾール - 3 - イル - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、  
6 - {[6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル]アミノ} ニコチノニトリル、

(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル - アミン、  
20 (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル - アミン、  
6 - (メチルベンゾエート - 2 - イル) スルファニル - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

25 6 - (2 - ヒドロキシメチルフェニルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - (ピラジン - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 -

- b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
5 [6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
10 [6- (2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
15 [6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
20 [6- (ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
25 [6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、  
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、

- [6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、  
 [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 5 [6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、  
 [6 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、  
 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 10 [6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、  
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 15 [6 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、  
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 20 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、  
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミン、  
 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 25 3 - フルオロ - 2 - ( { 4 - [ (ピラジン - 2 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル } オキシ) ベンゾニトリル、  
 [6 - (ブチルラクトン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

- [6-(2, 4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
- 3-フルオロ-2-( {4-[ (5-メチルピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(5-メチル-ピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 6-(アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ]-N-1, 3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、

- 6 - [ (5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1  
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-  
ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
5 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル  
オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2,  
4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [ (5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1  
10 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6 - [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア  
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [ (3-メチルピリジ  
ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、  
15 6 - { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-  
メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ  
ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、  
[2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ  
20 リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、  
6 - { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メ  
チル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
1- [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ  
ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、  
25 5-クロロ-2-メチル-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-  
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -  
オン、  
6 - [ (6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1  
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

- [3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、  
 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 [3-クロロ-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、  
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ( {4- [ (3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
- 10 3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
 1- [3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、  
 6- [ (3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ( {4- [ (3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、  
 6- [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
 6- [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
 [2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ

- リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、  
6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ  
ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、  
N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス  
5 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、  
[3, 5-ジフルオロ-4- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-3-  
イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、  
3-フルオロ-2- ( {4- [ (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ア  
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
10 6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ  
ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-  
イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
1- [3-メチル-2- ( [4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミ  
15 ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、  
6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-  
(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
3-メチル-2- ( {4- [ (1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ  
ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、  
20 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ( [4- [ {1-メチル-ピラゾール-  
3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、  
6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ  
ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、  
[6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-  
25 4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
[6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -  
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、  
6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ  
ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N -  
 (1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は  
 [6 - (2-フルオロ-6 - (メタンスルホンアミド) フェノキシ) - キナゾリ  
 ン-4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) - アミン

5 である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる下  
 記(i)、(ii)及び(iii)を含有する医薬組成物。

(i) 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され  
 る塩

10 (ii) 以下の(a)～(g)からなる群より選択される少なくとも1つ

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビグアナイド

(c) PPARアゴニスト

(d) インスリン

15 (e) ソマトスタチン

(f)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤

(g) インスリン分泌促進剤

(iii) 薬学的に許容されるキャリアー

11. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ  
 20 れる塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

12. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ  
 れる塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤。

13. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ  
 れる塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 June, 2005 (06.06.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-501914 A (Astra Zeneca AB.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-511480 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.04.15, 全文 & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LIMITED) 2002.05.02, 全文 & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (ゼネカ・リミテッド) 1994.12.06, 全文 & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.06.2005

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3229

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-501914 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004. 01. 22, 全文 & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13